ÜBER DEN REAKTIONSVERLAUF JODOMETRISCHER UND BROMOMETRISCHER BESTIMMUNGEN VON SULFONAMIDEN MIT 5-GLIEDRIGEN SCHWEFEL- ODER SAUERSTOFFHALTIGEN AZOLEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ernst Koch

aus Berlin

1965

Druck:

ERNST-REUTER-GESELLSCHAFT
der Förderer und Freunde der Freien Universität Berlin e.V.

DISSERTATIONS-DRUCKSTELLE

1 Berlin 33, Garystr. 45

ÜBER DEN REAKTIONSVERLAUF JODOMETRISCHER UND BROMOMETRISCHER BESTIMMUNGEN VON SULFONAMIDEN MIT 5-GLIEDRIGEN SCHWEFEL- ODER SAUERSTOFFHALTIGEN AZOLEN

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät

der

Freien Universität Berlin

vorgelegt von

Ernst Koch

aus Berlin

1. Referent: Professor Dr. H. W o j a h n

2. Referent: Professor Dr. G. S c h e n c k

3. Referent: Professor Dr. R. H ä n s e l

Tag der mündlichen Prüfung: 9. 2. 65

Tag der Promotion: 31. Juli 1965

Die vorliegende Arbeit wurde im Laboratorium für Pharmazie des Max von Pettenkofer-Instituts, Berlin-Dahlem, durchgeführt.

Es sei mir gestattet, an dieser Stelle meinem hochverehrten Lehrer

Herrn Professor Dr. Hans Wojahn

für sein großes Wohlwollen und die Förderung meiner Arbeit und wissenschaftlichen Fortbildung zu danken.

Meinen Eltern in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Allgemeiner Teil

Einleitung und Problemstellung

Übersicht über die Sulfonamidtitrationsmethoden mit Berücksichtigung der verschiedenen Arzneibuchverfahren

Seite

Diazotierungstitrationen 1
Argentometrische Titrationen 2
Acidimetrische Titrationen 3
Bromometrische Titrationen 4

Untersuchte Substanzen

Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol 7
Phthalylsulfathiazol 9
Sulfadimethylthiazol 11
Sulfadimethyloxazol 15
Sulfamethylisothiazol 19
Sulfisoxazol 21

Zusammenfassung 24

Experimenteller Teil

1. Titrationsergebnisse

Allgemeine Arbeitsvorschriften 26
Jodometrische Titrationen in natronalkalischer Lösung 28
Jodometrische Titrationen in natriumacetathaltiger Lösung 31
Direkte bromometrische Titrationen 32
Indirekte bromometrische Bestimmungen mit jodometrischer Rücktitration 33
Indirekte bromometrische Bestimmungen mit arsenometrischer Rücktitration 35
Übersicht über die praktische Anwendbarkeit der einzelnen Titrationsverfahren 39

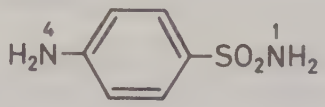
2. Präparate

	Seite
2-Sulfanilamido-5-jodthiazol	40
2-Sulfanilamido-4-methyl-5-jodthiazol	41
2-(4'-Toluolsulfonamido)-thiazol	42
2-Amino-4-methylthiazol	42
2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methylthiazol	43
2-Amino-5-jodthiazol	43
2-(4'-Toluolsulfonamido)-5-jodthiazol	43
2-Amino-4-methyl-5-jodthiazol	45
2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methyl-5-jodthiazol	45
2-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-4-hydroxy-5-bromthiazolin	47
2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)-5-jodthiazol	47
2-Amino-4,5-dimethylthiazol	48
2-(4'-N-Acetylsulfanilamido)-4,5-dimethylthiazol	48
2-Sulfanilamido-4,5-dimethylthiazol	49
2-(4'-Toluolsulfonamido)-4,5-dimethylthiazol	49
3,5-Dibromsulfanilharnstoff	50
2,3-Dimethylchinoxalin	51
Phenyl-(α-brombenzyl)-keton	52
2-Amino-4,5-diphenylthiazol	52
Benzil	52
2,3-Diphenylchinoxalin	53
2,4,6-Tribromanilin	53
2,4,6-Tribromacetanilid	55
Verbindung $C_9H_{11}Br_2N_3O_3S$	55
3,5-Dibromsulfanilamid	57
5-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-3-methyl-4-bromisothiazol	58
5-Sulfanilamido-3-methyl-4-jodisothiazol	59
3,4-Dimethylpyrazolon-(5)	60
3,4-Dimethylisoxazolon-(5)	61
Literaturverzeichnis	63
Lebenslauf	

Allgemeiner Teil

Einleitung und Problemstellung

Die Einführung verschiedener Substitutionsprodukte des Sulfanilamids in die moderne Sulfonamidtherapie ergab Verbindungen mit unterschiedlichen chemischen Eigenschaften. Die meisten der in den Arzneibüchern aufgenommenen Sulfonamide sind N^1-Substitutionsprodukte des Sulfanilamids.



Auf Grund einer primären Amino-Gruppe werden nach der Vorschrift vieler Arzneibücher die Sulfonamide durch Diazotierung mit Natriumnitrit bestimmt. Die U.S.P. XVI (1), die BRIT. PHARM. 1963 (2), die PHARM. INTERN. I (3), das ÖSTERREICHISCHE ARZNEIBUCH9 (4), die PHARM. ROSS. (5) und die PHARM. GALL. (6) lassen die in ihren Monographien aufgenommenen Sulfonamide größtenteils nach dieser Methode bestimmen, die in den einzelnen Arzneibüchern einigen Variationen unterliegt. Nach der PHARM. INTERN. werden die Sulfonamide in verdünnter Salzsäure gelöst. Die Lösung wird nach dem Abkühlen auf 15° mit 0,1 n-Natriumnitritlösung direkt titriert. Der Endpunkt der Titration läßt sich durch Tüpfelreaktion mit Jodid-Stärke-Lösung an der auftretenden Blaufärbung erkennen. Dieses Verfahren kann auch bei Sulfonamiden, die am N^4 acyliert sind, z.B. Phthaloylsulfathiazol, angewandt werden, wenn vor der Titration eine Hydrolyse mit Salzsäure oder Natronlauge durchgeführt wird. In der PHARM. ROSS. wird der Endpunkt der Titration potentiometrisch ermittelt. J.P. LA ROCCA u.a. (7) berichten ebenfalls über eine derartige Bestimmung. S. DZOTTSOTI (8) variierte diese Methode für die Bestimmung von 2-Sulfanilamidothiazol durch Zugabe einiger Kristalle Kaliumbromid als Indikator. In der BRIT. PHARM. 1963 wird zur Endpunktserkennung die dead-stop-Methode benutzt, ein Verfahren, das auch von G. DUSINSKI (9)

und F. BUBEN (10) beschrieben wurde.
Die saure Eigenschaft der $-SO_2NH-$ -Gruppe im Sulfonamidmolekül ermöglicht die Bildung von Salzen, von denen die Silbersalze im neutralen Milieu nahezu unlöslich sind (11). E. SZABOLOS (12) gibt eine gravimetrische Bestimmungsmethode von 2-Sulfanilamido-4-methylthiazol an. Nach Y.A. PERELMAN und V.I. KOZLOWA (13) läßt sich der Silbergehalt der vorher isolierten Sulfathiazol-Verbindung titrimetrisch bestimmen.
Nach der PHARM. HELVETIC. (14) werden Sulfonamide argentometrisch nach folgendem Verfahren bestimmt:
Die Substanz wird in schwach ammoniakalischer Lösung gelöst und die Lösung mit einem gemessenen Überschuß an 0,1 n-Silbernitratlösung versetzt. Nach Zusatz von Essigsäure bis zur schwach sauren Reaktion wird filtriert und das Filtrat nach Salpetersäurezusatz mit Ammoniumthiocyanat titriert (Indikator: Ammoniumeisen(III)sulfat). C. MACAROVICI und A. DORUTIN (15) geben ein ähnliches Verfahren in äthanolischer Lösung an. Die von ihnen angegebene Fehlergrenze von $\pm$ 4% erscheint für eine Arzneibuchmethode verhältnismäßig hoch. H. STOLTE (16) beschreibt eine argentometrische Halbmikro-Methode in gepufferten Lösungen, die bei potentiometrischer Endpunktsbestimmung gute Ergebnisse liefert.
Die saure Eigenschaft der $-SO_2NH-$Gruppe ermöglicht grundsätzlich eine Titration der Sulfonamide mit alkalischen Maßlösungen, doch leidet die Genauigkeit der Bestimmungen im wäßrigen Milieu unter der nur schwach ausgeprägten Acidität dieser Gruppe. Beim ÖSTERREICHISCHEN ARZNEIBUCH 9 erfolgt die Titration der Sulfonamide nach folgendem von F. VIEBÖCK (17) beschriebenen Verfahren:
Die Substanz wird in Äthanol gelöst, mit Phenolphthaleinlösung versetzt und zunächst gegen diesen Indikator mit Natronlauge neutralisiert. Der Sulfonamidrest wird als Silbersalz ausgefällt, so daß die anteiligen Wasserstoff-Ionen mit Natronlauge gegen Phenolrot titriert werden können. Nach der NIEDERLÄNDISCHEN PHARMAKOPÖE 1958 (18) werden die Lösungen der Sulfonamide in Aceton mit Natronlauge gegen einen Misch-

indikator titriert, ein Verfahren, das auch von C. G. VAN ARKEL und A. WUITE (19) beschrieben wird. In der PHARMAKOPOEA DANICA (20) werden 2-Sulfanilamidopyrimidin (=Sulfadiazin) und 2-Sulfanilamido-4-methylpyrimidin (=Sulfamerazin) ebenfalls acidimetrisch bestimmt.

Um die Schwierigkeiten der genauen Endpunktserkennung und die damit verbundenen Einschränkungen der Titrationen im wäßrigen Milieu zu umgehen, sind in einigen Arzneibüchern Titrationsverfahren mit wasserfreien Lösungsmitteln aufgenommen worden. Als Maßlösungen werden Alkalialkoholate verwendet. Die U.S.P. XVI läßt zur Durchführung dieser Methode 3-Sulfanilamido-6-methoxypyridazin (=Sulfamethoxypyridazin) und 5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol (=Sulfisoxazol) in Dimethylformamid lösen und mit Natriummethylat bestimmen (Indikator: Thymolblau). Eine analoge Bestimmung schreibt die BRIT. PHARM. 1963 für Sulfisoxazol mit Lithiummethylat vor. Über ähnliche Verfahren berichten I.S. FRITZ und R.T. KEEN (21) sowie I.S. FABER (22); von zuletzt angegebenem Autor wurde als Lösungsmittel Pyridin zur Bestimmung von 2-Sulfanilamidothiazol (=Sulfathiazol), Sulfadiazin und anderen Sulfonamiden benutzt. W. KELLER und F. WEISS (23) verglichen die Ergebnisse bei der wasserfreien Titration mit denen der in der U.S.P. XVI aufgeführten Nitrit- und im Nachtrag der DDR zum DAB 6 (1954) (24) aufgeführten bromometrischen Verfahren. Ihre Ergebnisse sprechen für die Gleichwertigkeit der wasserfreien Titration bei einfacherer und schnellerer Durchführung. Die von KELLER und WEISS zum Schutz vor Kohlendioxid angegebene besondere Titrationseinrichtung erfordert allerdings einen größeren apparativen Aufwand. Diese Apparatur kann wegfallen, wenn als Titrationsmittel - wie von M. RINK u.a. (25) empfohlen - das gegen Kohlendioxid unempfindlichere Tetramethylammoniumhydroxid in einem Äthanol-Benzol-Gemisch benutzt wird. H.W. CONROY (26) titrierte eine Anzahl Sulfonamide ebenfalls mit Natriummethylat, benutzte aber außer Dimethylformamid auch Butylamin als Lösungsmittel (Indikator: Azoviolett), das auch von I.S. FRITZ und

R. T. KEEN (21) zur Bestimmung von Sulfanilamid verwendet wurde.
Der Nachtrag der DDR zum DAB 6 (1954), der 3. Nachtrag der Bundesrepublik zum DAB 6 (1959), die PHARM. DANICA und die PHARM. GALLICA geben zur Bestimmung von Sulfonamiden bromometrische Verfahren an. Die Umsetzung von Sulfonamiden mit Brom durch Einwirkung von Kaliumbromat auf eine bromidhaltige, mineralsaure Lösung wurde von E. SCHULEK und Mitarbeitern (27) sowie von I. NIELSEN und C. WOLFFBRANDT (28) beschrieben. Die weiteren Untersuchungen von H. WOJAHN (29, 30, 31) führten zur Klärung des Umsetzungsmechanismus und ermöglichten die Anwendung der bromometrischen Bestimmungsmethode für eine Anzahl weiterer Sulfonamide. Durch die Identifizierung der Bromierungsprodukte kam H. WOJAHN zu dem Ergebnis, daß bei der Bromierung des Sulfanilamids eine zweifache Bromsubstitution am Arylring des Moleküls stattfindet. Bedingung für die quantitative Umsetzung ist eine genügend hohe Mineralsäurekonzentration und eine genügende Menge Essigsäure, damit eine Ausfällung der Bromierungsprodukte möglichst bis zum Verbrauch der notwendigen Brommenge verhindert wird.

Die Titrationen können mit geringem Aufwand durchgeführt werden. Der Nachtrag der DDR zum DAB 6 (1954) läßt die Bestimmung durch direkte Titration mit Kaliumbromat in Gegenwart von Kaliumbromid durchführen. Der Endpunkt wird an einer schwachen Gelbfärbung erkannt. Als Indikator wird zusätzlich Indigokarmin empfohlen.
Die Endpunktsbestimmung kann nach K. R. SRINIVASAN (32) potentiometrisch durchgeführt werden.
Die PHARM. DANICA und die PHARM. GALLICA schreiben eine indirekte Titration vor. Ein gemessener Bromüberschuß wird nach Zugabe von Kaliumjodid mit Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Dieses Verfahren wurde auf Vorschlag von K. WINTERFELD, K. BODENDORF und P. LOTH (33) in den dritten Nachtrag der Bundesrepublik zum DAB 6 (1959) aufgenommen.
H. WOJAHN (34) dehnte die bromometrischen Bestimmungsmethoden auch auf die Sulfonamide der Pyrimidin- und Thiazolreihe aus.

Es ergab sich, daß bei diesen Sulfonamiden 2 Bromäquivalente zusätzlich mit den Heteroringen reagierten, so daß der Gesamtbromverbrauch bei 6 Äquivalenten lag. Als Reaktionsprodukte von 2-Sulfanilamidothiazol und 2-Sulfanilamido-4-methylthiazol konnten zunächst die entsprechenden 4-Hydroxy-5-brom-4,5-thiazoline isoliert werden. Bei jodometrischer Rücktitration wurde das im Heteroring befindliche Brom als Kation wieder in Freiheit gesetzt, woraus sich ein unterschiedlicher Bromverbrauch bei arsenometrischer und jodometrischer Rücktitration ergab. Durch Dehydratation der primär gebildeten Thiazolin-Derivate entstanden die entsprechenden 5-bromsubstituierten Thiazolverbindungen. Die gleichen Ergebnisse wurden auch bei den Tosylverbindungen der Aminothiazole festgestellt; hierbei unterblieb die Bromierung des Arylrestes, so daß der Bromverbrauch nur 2 Äquivalente betrug.

Die besondere Reaktionsfähigkeit der verschiedenen Heteroringe mit Brom ließ es angezeigt erscheinen, Untersuchungen über die Reaktion der Sulfonamide mit Jod anzustellen.

Nach den Untersuchungen von Z.I. SCHACH (35) läßt sich eine quantitative Bestimmung mit Jod in saurer Lösung nicht durchführen, da die Halogenierungsreaktion mit Jod durch den sich bildenden Jodwasserstoff stark behindert wird. Der gleiche Autor untersuchte auch die Möglichkeit, N^1-heterocyclisch substituierte Sulfanilamide mit Jodchlorid quantitativ zu bestimmen, indem er die salzsauren Lösungen mit 0,1 n-Jodchloridlösung versetzte und nach Zugabe von Kaliumjodid das ausgeschiedene Jod mit Natriumthiosulfatlösung zurücktitrierte. Für die Verbindungen aus der Thiazolreihe ergab diese Methode keine verwertbaren Ergebnisse, obwohl Y. GARREAU (36) die präparativen Umsetzungen von 2-Aminothiazol bzw. 2-Amino-4-methylthiazol mit Jodmonochlorid zu den 5-Jodthiazolen gelangen.
In der vorliegenden Arbeit wurden Versuche darüber angestellt, Sulfathiazol, Sulfamethylthiazol und weitere N^1-heterocyclisch substituierte Sulfanilamide in natronal-

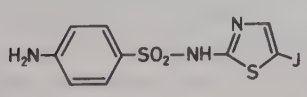
kalischer Lösung zu jodieren und auf dieser Basis eine quantitative Bestimmungsmethode zu entwickeln. Ferner sollte untersucht werden, ob sich neben den genannten Thiazolderivaten weitere Sulfonamide gleichen Aufbaus bromometrisch bestimmen lassen.
Zur Durchführung der Arbeit wurden folgende Sulfonamide bestimmt:
2-Sulfanilamidothiazol (= Sulfathiazol)
2-Sulfanilamido-4-methylthiazol (= Sulfamethylthiazol)
2-(4'Phthaloylsulfanilamido)-thiazol (= Phthalylsulfathiazol)
2-Sulfanilamido-4,5-dimethylthiazol (= Sulfadimethylthiazol)
2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol (= Sulfadimethyloxazol)
5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol (= Sulfamethylisothiazol)
5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol (= Sulfisoxazol)

Folgende, auf Seite 26 / 27 näher beschriebene Bestimmungsmethoden gelangten zur Anwendung:
Jodometrische Titration in natronalkalischer Lösung,
jodometrische Titration in natriumacetathaltiger Lösung,
direkte bromometrische Titration,
indirekte bromometrische Bestimmung mit jodometrischer Rücktitration,
indirekte bromometrische Bestimmung mit arsenometrischer Rücktitration.

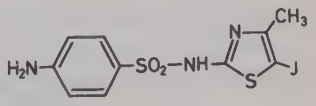
2-Sulfanilamidothiazol (Sulfathiazol)
2-Sulfanilamido-4-methylthiazol (Sulfamethylthiazol)

Vergl. Tabellen 1 u. 6

Die Versuche, Sulfathiazol und Sulfamethylthiazol in natronalkalischer Lösung jodometrisch zu bestimmen, führten zu keinen verwertbaren Ergebnissen. Der Jodverbrauch, vor allem bei Sulfathiazol, lag weit über den auf 2 Äquivalente berechneten Ergebnissen, wobei die einzelnen Titrationsergebnisse stark voneinander differierten. Eine Abhängigkeit der Ergebnisse von der Einwirkungsdauer der Jodlösung war nicht nachzuweisen.
Da bei der Verwendung stärkerer Konzentrationen von Natriumhydroxid der Jodverbrauch für Sulfathiazol bis auf 3 Äquivalente anstieg, wurden die jodometrischen Titrationen beider Sulfonamide in gepufferten Lösungen durchgeführt. Hierzu wurden natriumacetathaltige Lösungen unter Zusatz von Isopropanol als Lösungsmittel benutzt. Nach dieser Methode konnten beide Substanzen unter Verbrauch von 2 Jodäquivalenten titriert werden.
Die Titrationsprodukte aus den Bestimmungen in natronalkalischer Lösung waren stark verunreinigt. Durch mehrmaliges Umkristallisieren konnten sie zu weißen, kristallinen Substanzen aufgereinigt werden, die sich mit den entsprechenden, wesentlich sauberer anfallenden Titrationsprodukten aus den natriumacetathaltigen Lösungen als identisch erwiesen. Die Übereinstimmung konnte durch Überprüfung der Mischschmelzpunkte nachgewiesen werden. Durch die Ergebnisse der Elementaranalysen konnten die Titrationsprodukte als Monojodsubstitutionsverbindungen der betreffenden Sulfonamide, 2-Sulfanilamido-5-jodthiazol (I) und 2-Sulfanilamido-4-methyl-5-jodthiazol (II) identifiziert werden:

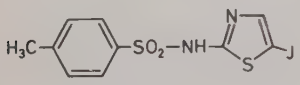


I

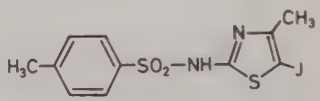


II

Der hohe Mehrverbrauch an Jod bei der Bestimmung von Sulfathiazol in natronalkalischer Lösung kann nur durch eine neben der Jodsubstitution stattfindende, andersartige Reaktion erklärt werden, da die Monojodverbindung auch in natronalkalischer Lösung nicht mehr mit Jod reagiert.
Die Bestimmung der entsprechenden Tosylverbindungen 2-(4'-Toluolsulfonamido)thiazol und 2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methylthiazol ergab analoge Ergebnisse. Die Titration in natronalkalischer Lösung führte auch bei diesen Substanzen zu Überwerten, während sich die Bestimmung in natriumacetathaltiger Lösung unter Verbrauch von 2 Jodäquivalenten gut durchführen ließ. Als Titrationsprodukte beider Bestimmungsmethoden wurden 2-(4'-Toluolsulfonamido)-5-jodthiazol (III) und 2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methyl-5-jodthiazol (IV) isoliert.

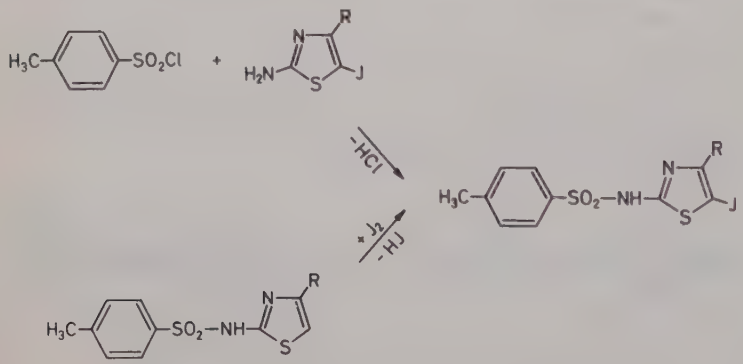


III



IV

Um die Stellung des Jods am C_5 der Thiazolringe nachzuweisen, wurden die freien Aminoverbindungen mit Jodmonochlorid zu den 5-Jodaminothiazolen nach der Vorschrift von Y. GARREAU (36) umgesetzt. Ihre Reaktion mit 4-Toluolsulfochlorid führte zu Verbindungen, die den Titrationsprodukten der jeweiligen Tosylderivate identisch waren.



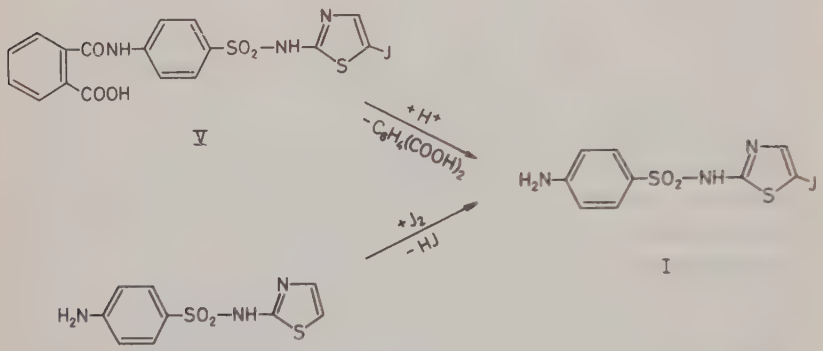
R= H, bzw. CH_3

2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)thiazol (Phthalylsulfathiazol)

Vergl. Tabellen 1,6 und 7,8

Unter dem Einfluß des Phthaloylsubstituenten findet bei der Bromierung von Phthalylsulfathiazol keine Bromsubstitution am Arylring statt. Die Umsetzung mit Brom beschränkt sich auf den Heterorest des Moleküls, so daß analog der Bromierung von Tosylsulfathiazol nur 2 Bromäquivalente reagieren. Bei der bromometrischen Titration von Phthalylsulfathiazol ergeben sich jedoch Überwerte. Dieser Mehrverbrauch erklärt sich aus der Reaktion des bei der Titration durch Hydrolyse entstandenen Sulfathiazols, das zusätzlich am Aryl bromiert wird.
Aus diesem Grunde konnte Phthalylsulfathiazol nur nach vorangehender vollständiger Hydrolyse der Phthalsäureamidbinddung als Sulfathiazol titriert werden. Der Bromverbrauch betrug dann 6 Äquivalente. Als Endprodukt der Titration, der ein einstündiges Behandeln mit 6 n-Salzsäure in der Siedehitze vorausging, konnte das von H. WOJAHN (34) bei der Titration von Sulfathiazol isolierte 2-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-4-hydroxy-5-bromthiazolin nachgewiesen werden.
Als Nachteil der Titrationsmethode erweist sich vor allem ihre Langwierigkeit; eine weitere Schwierigkeit ergibt sich durch die Ausfällung der hydrolytisch abgespaltenen Phthalsäure, die eine Endpunktserkennung erschwert. Ein Essigsäurezusatz verhindert zwar diese Ausfällung, führt aber zu Überwerten bei der Titration.
Trotz grundsätzlicher Eignung erweisen sich also bromometrische Methoden für die Bestimmung des Phthalylsulfathiazols als wenig vorteilhaft.
Wie die Titration des Sulfathiazols zeigt, findet bei der jodometrischen Titration in natriumacetathaltiger Lösung eine Jodierung nur im Thiazolring statt, so daß eine eventuell eintretende Hydrolyse ohne Bedeutung für das Meßergebnis bei der Bestimmung von Phthalylsulfathiazol ist. Bei einem Verbrauch von 2 Jodäquivalenten konnte daher Phthalylsulfathiazol einwandfrei bestimmt werden.
Das isolierte Titrationsprodukt 2-(4'Phthaloylsulfanilamido)--5-jodthiazol (V) liefert nach saurer Hydrolyse 2-Sulfanil-

amido-5-jodthiazol (I), das mit dem Titrationsprodukt des Sulfathiazols identisch ist.



In Analogie zum Sulfathiazol wurden auch bei der Titration des Phthalylsulfathiazols in natronalkalischer Lösung entsprechende Überwerte erhalten.

2-Sulfanilamido-4,5-dimethylthiazol (Sulfadimethylthiazol)

Vergl. Tabellen 2, 9, 12, 13, 14, 16

Die bromometrische Bestimmung von Sulfadimethylthiazol erbrachte nur bei Anwendung indirekter Verfahren nach einer Einwirkungsdauer von 3 Stunden reproduzierbare Titrationsergebnisse. Versuche, die Substanz direkt bromometrisch zu titrieren, verliefen ergebnislos, da der Endpunkt bei einer derartigen Bestimmung nicht festzustellen war. Eine Verkürzung der Bromierungsdauer bei den indirekten Verfahren führte in Abhängigkeit von der Einwirkungszeit zu unterschiedlichen und untereinander differierenden Ergebnissen. Bei Rückmessung des Bromüberschusses nach 15 Minuten lag der Verbrauch bei etwa 4, nach einer Stunde bei etwa 8 Äquivalenten. Nach 3 Stunden konnte als Endergebnis der Titration ein Verbrauch von 14 Bromäquivalenten gemessen werden.

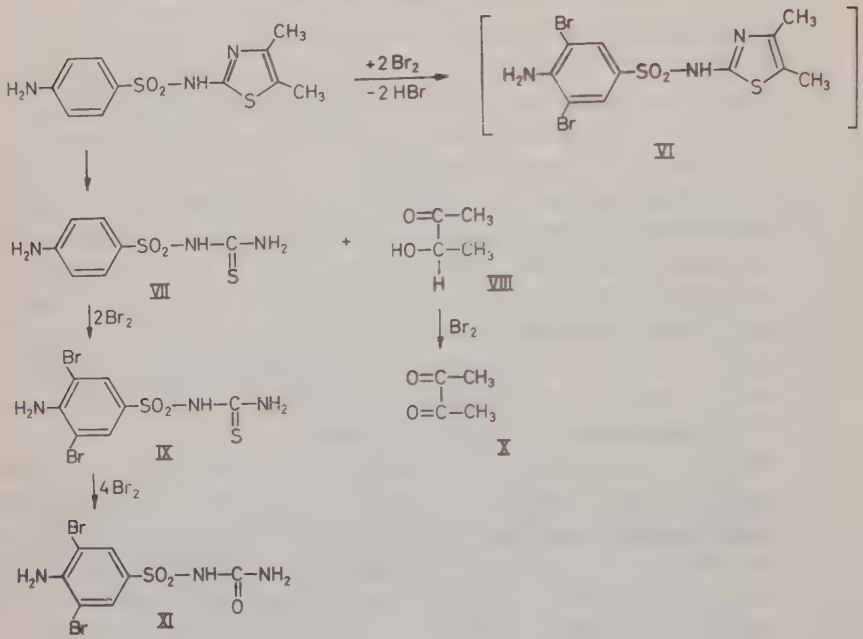
Bei den Versuchen der direkten und der indirekten Titration nach dem arsenometrischen Verfahren ließen sich in den Titrationslösungen unabhängig vom Bromverbrauch stets Sulfationen nachweisen. Nach der quantitativen Analyse entfiel auf 1 Mol des unter Verbrauch von 14 Bromäquivalenten titrierten Sulfadimethylthiazols 1 Mol SO_4^{2-}. Gleichzeitig konnte durch vorsichtiges Eindampfen aus den austitrierten Lösungen eine Substanz isoliert werden, die sich bei Prüfung des Mischschmelzpunktes mit dem durch Einwirkung von 4 Bromäquivalenten auf Sulfanilharnstoff entstandenem 3,5-Dibromsulfanilharnstoff (XI) als identisch erwies. Das nachgewiesene Sulfat kann demnach nur durch oxydative Aufspaltung des Thiazolringes entstehen.

Im Destillat der Titrationslösung konnte Diacetyl (X) durch Umsetzung mit 1,2-Diaminobenzol zu 2,3-Dimethylchinoxalin nachgewiesen werden.

Im Modellversuch gelang die Umsetzung von Acetoin unter Verbrauch von 2 Bromäquivalenten zu Diacetyl.

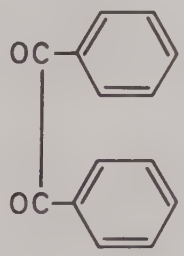
Unter Zugrundelegung dieser Reaktionsprodukte wird für die

Reaktion des Sulfadimethylthiazols mit 14 Bromäquivalenten folgender Umsetzungsmechanismus angenommen:



Ob bei der bromometrischen Bestimmung zuerst das im Arylrest zweifach bromierte Sulfadimethylthiazol (VI) entsteht, konnte nicht bewiesen werden, da sich diese Verbindung aus mit nur 4 Bromäquivalenten versetzten Lösungen nicht isolieren ließ. Der gleich zu Anfang einer direkten bromometrischen Bestimmung auftretende eigenartige Geruch und die sofort einsetzende Bildung von Sulfat sprechen vielmehr dafür, daß der Thiazolring zu Sulfanilthioharnstoff (VII) und Acetoin (VIII) aufgespalten wird. Durch Bromierung wird Verbindung VII in IX überführt; gleichzeitig setzt dann die in der Gesamtheit langsam verlaufende Oxydation zur Harnstoffverbindung (XI) und zu Sulfat ein. Das primär gebildete Acetoin (VIII) wird

in einem parallel verlaufenden Prozeß unter Verbrauch von 2 Bromäquivalenten zu Diacetyl (X) oxydiert.
Die bromometrische Titration von 2-Amino-4,5-dimethylthiazol verlief erwartungsgemäß unter Verbrauch von 10 Bromqäuivalenten. Als Endprodukt wurden ebenfalls Sulfationen und Diacetyl nachgewiesen. Nach Umsetzung des gebildeten Diacetyls mit Hydroxylamin zum Dimethylglyoxim konnte dieses als Nickelsalz quantitativ bestimmt werden. Die Bestimmung ergab, daß sich bei der Titration 1 Mol Diacetyl aus einem Mol 2-Amino-4,5-dimethylthiazol gebildet hatte. Demnach erfolgt unter Titrationsbedingungen eine quantitative Spaltung des Thiazolringes.
Da das Diacetyl als Endprodukt der Titration des 2-Amino--4,5-dimethylthiazols und seiner Sulfanilamidverbindung wegen seiner leichten Löslichkeit und Flüchtigkeit nur durch die erwähnten Umsetzungen nachgewiesen und nicht selbst isoliert werden konnte, wurden entsprechende Versuche am 2-Amino-4,5-diphenylthiazol durchgeführt, in der Absicht, die dem Diacetyl analoge Diphenylverbindung Benzil (XII) zu erhalten.



XII

Die Bestimmung gelang unter Verbrauch von 10 Bromäquivalenten; als Endprodukt konnten Sulfat-Ionen nachgewiesen und Benzil (XII) isoliert werden.
Das Tosylderivat des 2-Amino-4,5-dimethylthiazols konnte

erwartungsgemäß unter Verbrauch von 10 Bromäquivalenten titriert werden. Die Bestimmung lieferte Unterwerte; Sulfat und Diacetyl wurden nachgewiesen. Die Isolierung des erwarteten Tosylharnstoffes gelang nicht.

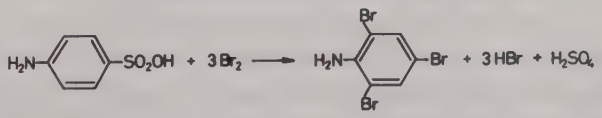
Die jodometrische Bestimmung von Sulfadimethylthiazol erbrachte keine verwertbaren Ergebnisse. Bei der jodometrischen Titration in natriumacetathaltiger Lösung wurde kein Jod verbraucht, in natronalkalischer Lösung wurden nur stark differierende Ergebnisse erhalten.
In den mit Jod versetzten Lösungen ließen sich Sulfanilsäure, Jodoform, Ammoniak, Kohlendioxid und in Abhängigkeit von der Alkalihydroxidkonzentration unterschiedliche Mengen von Sulfat-Ionen nachweisen. Auf den möglichen Reaktionsverlauf wird bei den entsprechenden Ausführungen über 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol hingewiesen.

2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol (Sulfadimethyloxazol)

Vergl. Tabellen 3, 4, 5, 10, 15

Sulfadimethyloxazol konnte nur in natronalkalischer Lösung unter Verbrauch von 8 Äquivalenten jodometrisch titriert werden. Voraussetzung für den einwandfreien Verlauf der Bestimmung war eine genügend hohe Natriumhydroxidkonzentration. Als Endprodukte der Titration konnten folgende Stoffe isoliert bzw. nachgewiesen werden: Sulfanilsäure (XIII), Jodoform, Ammoniak, Kohlendioxid, Ameisensäure und Essigsäure.

Die Vielzahl der aufgeführten Titrationsprodukte deutete von vornherein auf eine Spaltung des Moleküls und anschließende Sekundärreaktionen hin. Aufgrund der guten Löslichkeit der Sulfanilsäure konnte diese nicht aus der Titrationslösung isoliert werden. Zum Nachweis wurde aus der Lösung zunächst das überschüssige Jod durch Ausschütteln mit Chloroform abgetrennt. Durch Zugabe von Kaliumbromid und Kaliumbromatlösung wurden die Jodid-Ionen in der Lösung zu Jod oxydiert und ebenfalls mit Chloroform ausgeschüttelt. Durch weitere Zugabe von Kaliumbromatlösung entstanden unlösliches 2,4,6-Tribromanilin (XIV) und Sulfat-Ionen. Diese Reaktion diente als Nachweis auf Sulfanilsäure, da sich die gleiche Umsetzung auch im Modellversuch durchführen ließ.

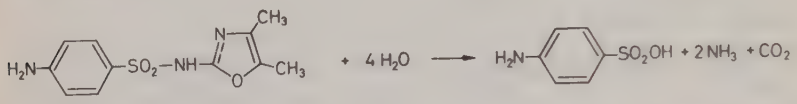


XIII XIV

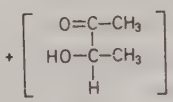
Die Umsetzung mit Acetylchlorid führte bei beiden verschiedenartig hergestellten Substanzen zum 2,4,6-Tribromacetanilid.

Im Destillat der Titrationslösung konnten Ameisensäure nach Reduktion mit Magnesium als Formaldehyd durch Reaktion mit Chromotropsäure und ferner Essigsäure durch Blaufärbung bei Einwirkung von Lantannitrat, Jod und Ammoniak nachgewiesen werden (37)

Die angeführten Produkte lassen auf folgenden Reaktionsverlauf bei der Titration schließen:
Sulfadimethyloxazol wird in natronalkalischer Lösung unter Einfluß von Hypojodit hydrolytisch gespalten zu den nachweisbaren Bruchstücken Sulfanilsäure (XIII), Ammoniak und Kohlendioxid:

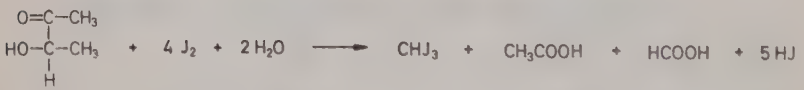


XIII



VIII

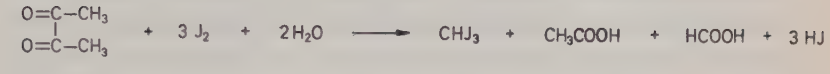
Aus der vorstehenden Gleichung läßt sich keine aktive Beteiligung des Hypojodits erkennen; es konnte jedoch nachgewiesen werden, daß die aufgeführte Spaltung in rein alkalischer Lösung auch nach längerer Einwirkungsdauer nicht stattfindet. Das intermediär entstehende Acetoin (VIII) bildet unter Verbrauch von 8 Jodäquivalenten Jodoform, Essigsäure und Ameisensäure:



VIII

Diese Umsetzung verläuft wahrscheinlich über die Stufe des Diacetyls (X), welches unter weiterem Jodverbrauch zu den genannten Endprodukten reagiert:

VIII X



X

Im Modellversuch konnte nachgewiesen werden, daß Acetoin (VIII) 8 und Diacetyl (X) 6 Jodäquivalente unter Bildung der genannten Endprodukte verbrauchen. Voraussetzung für die quantitative Umsetzung von Diacetyl mit 6 Jodäquivalenten zu Jodoform ist eine ausreichende Verdünnung mit Wasser, da sonst die Reaktion, wie an der auftretenden Braunfärbung der Lösung zu erkennen ist, andersartig verläuft.

Die erhaltenen Ergebnisse lassen erkennen, daß die Umsetzung bei der jodometrischen Titration des Sulfadimethyloxazols weitgehend den Verhältnissen bei Sulfadimethylthiazol entsprechen. Der bei der Thiazolverbindung auftretende Mehrverbrauch an Jod erklärt sich aus der teilweisen Oxydation des Thiazolschwefels zur Stufe des Sulfats.

Die bromometrische Bestimmung des Sulfadimethyloxazols lieferte bei arsenometrischer Rückmessung des Bromüberschusses gute Werte. Es wurden 6 Bromäquivalente verbraucht. Die gleichen Ergebnisse konnten bei jodometrischer Rücktitration erhalten werden, jedoch mußte sehr schnell und unter Eiskühlung gearbeitet werden.

Da das primär entstandene Tribromderivat sich als sehr instabil erwies und in keinem Fall ein einheitliches Reaktionsprodukt isoliert werden konnte, wurde versucht, bei Zugabe von nur 4 Bromäquivalenten unter Verzicht des Essigsäurezusatzes und unter Eiskühlung ein nur am Aryl zweifach bromiertes Umsetzungsprodukt herzustellen. Die hierbei ausfallende Substanz erwies sich jedoch in ihrem Schmelzverhalten als identisch mit dem Reaktionsprodukt der Titration. Im Filtrat dieses Ansatzes konnte durch Zugabe von 2 weiteren Brom-

äquivalenten ebenfalls nur das erwähnte Tribromderivat isoliert werden. Eine zeitliche Trennung der Bromierungsreaktion am Aryl- von der am Oxazolring ist demnach nicht möglich.

Die aus verschiedenen Ansätzen erhaltenen Substanzen (Schmelzpunkt 115 bis 122°) setzten sich mit Kaliumjodid unter kräftiger Jodausscheidung um. Die Einwirkung von schwefliger Säure führte zur Abgabe von Bromid-Ionen. Aus beiden Reaktionsansätzen konnte das gleiche stabile Produkt (Schmelzpunkt 215°) isoliert werden. Aus den Ergebnissen der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung ergab sich die Summenformel $C_9H_{11}Br_2N_3SO_3$.

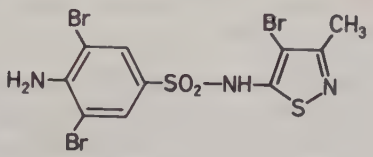
Die Einwirkung von Alkalihydroxidlösung auf das erwähnte Primärprodukt führte unter Abgabe von Bromid-Ionen zur Bildung von reduzierenden Spaltstücken. Nach dem Ansäuern wurde ein harziges Produkt erhalten, aus dem in geringer Menge 3,5-Dibromsulfanilamid (XVII) isoliert werden konnte.

5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol (Sulfamethylisothiazol)

Vergl. Tabellen 1, 8, 10, 15

Sulfamethylisothiazol konnte bromometrisch unter Verbrauch von 6 Äquivalenten titriert werden. Die direkte Methode der Bromierung erwies sich wegen der geringen Umsetzungsgeschwindigkeit als wenig vorteilhaft; die jodometrische Rücktitration führte zu Unterwerten. Eine Rückmessung des Bromüberschusses nach der arsenometrischen Methode erbrachte einwandfreie Ergebnisse.

Als Endprodukt der Bestimmung kristallisierte 5-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-3-methyl-4-bromisothiazol (XV) spontan aus:



XV

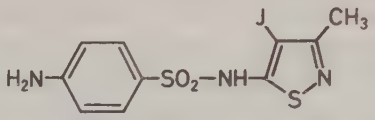
Kaliumjodid bewirkte in saurer Lösung auch nach längeren Einwirkungszeiten nur eine sehr geringe Halogenabspaltung; auch beim Erwärmen konnte praktisch keine Veränderung festgestellt werden. Nach Einwirkung von Alkalihydroxidlösung bei Raumtemperatur und in der Wärme konnte Substanz XV in unveränderter Form wieder isoliert werden.

Aus den angeführten Ergebnissen geht hervor, daß die Isothiazolverbindung bei der Titration sofort das 4-Brom-Substitutionsprodukt bildet, und nicht - wie bei der Thiazolverbindung von H. WOJAHN (34) beschrieben - primär über die Stufe des Thiazolins reagiert.

5-Amino-3-methyl-isothiazol wurde direkt bromometrisch unter Verbrauch von 2 Bromäquivalenten bestimmt. Reaktionsprodukte konnten nicht isoliert werden.

Die jodometrische Titration von Sulfamethylisothiazol konnte nur in natronalkalischer Lösung durchgeführt werden. Bei der angegebenen Mindestalkalikonzentration wurden 2 Jodäquivalente

verbraucht. Als Endprodukt der jodometrischen Bestimmung wurde 5-Sulfanilamido-3-methyl-4-jodisothiazol (XVI) isoliert:



XVI

5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol (Sulfisoxazol)

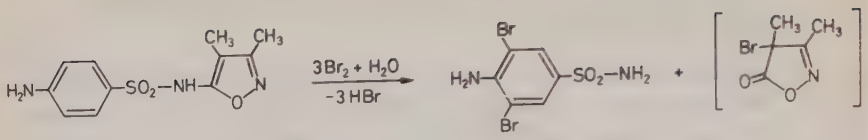
Vergl. Tabellen 8, 11, 15

Sulfisoxazol konnte nach beiden beschriebenen indirekten bromometrischen Verfahren bestimmt werden. Bei arsenometrischer Rücktitration betrug der Bromverbrauch 6 Äquivalente; bei jodometrischer Rücktitration wurden 4 Bromäquivalente verbraucht. Bei letzterem Verfahren mußten dennoch mehr als 6 Äquivalente vorgelegt werden, um einwandfreie Ergebnisse zu erzielen.
Als Endprodukt beider Titrationsmethoden fiel spontan 3,5-Dibromsulfanilamid (XVII) aus. Dieses Verhalten erklärt, daß ein möglicherweise primär entstehendes Di- oder Tribromderivat des Sulfisoxazols nicht isoliert werden konnte.

Wurde Sulfisoxazol in konzentrierten Lösungen nach der Methode der arsenometrischen Rücktitration behandelt, so konnte nach Abfilftrieren des 3,5-Dibromsulfanilamids (XVII) die ölartige Abscheidung eines zweiten Reaktionsproduktes beobachtet werden. Diese Abscheidung reagierte mit Kaliumjodid unter kräftiger Jodausscheidung, die den unterschiedlichen Bromverbrauch bei arsenometrischer und jodometrischer Rücktitration verständlich macht. Das Reaktionsprodukt konnte direkt und auch nach der Behandlung mit Kaliumjodid mit Hydrazinhydrat zum 3,4-Dimethylpyrazolon(-5) (XVIII) umgesetzt werden.

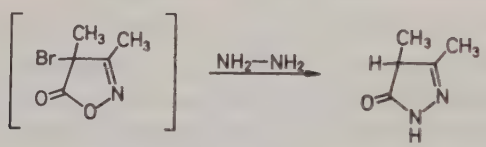
Auch bei der bromometrischen Titration des 5-Amino-3,4-dimethylisoxazols, die erwartungsgemäß unter Verbrauch von 2 Äquivalenten verlief, konnte ein öliges Reaktionsprodukt abgetrennt werden, welches sich gleichfalls mit Hydrazinhydrat zu 3,4-Dimethylpyrazolon(-5) (XVIII) umsetzte.

Die geschilderten Beobachtungen lassen folgenden Reaktionsablauf bei der bromometrischen Bestimmung des Sulfisoxazols wahrscheinlich erscheinen: Sulfisoxazol reagiert mit 6 Bromäquivalenten unter Bildung von 3,5-Dibromsulfanilamid (XVII) und 3,4-Dimethyl-4-bromisoxazolon(-5) (XIX):



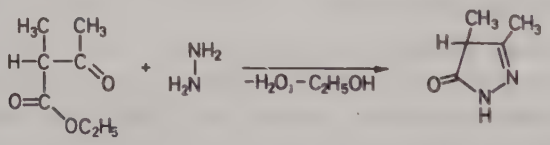
XVII XIX

3,4-Dimethyl-4-bromisoxazolon (XIX) konnte selbst nicht isoliert werden; jedoch gelang - wie oben bereits beschrieben - die Umsetzung mit Hydrazinhydrat zum 3,4-Dimethylpyrazolon(-5) (XVIII):



XVIII

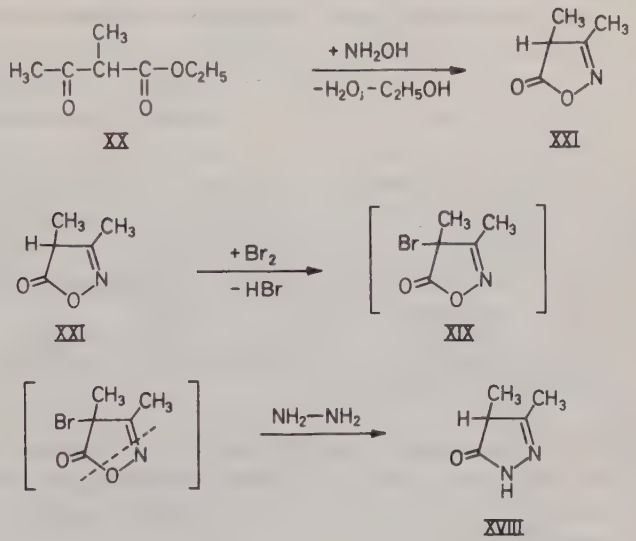
3,4-Dimethylpyrazolon(-5) (XVIII) konnte ebenfalls im Modellversuch durch Kondensation von 2-Methylacetessigester (XX) mit Hydrazinhydrat erhalten werden:



XX XVIII

Die Umsetzung des 3,4-Dimethyl-4-bromisoxazolon(-5) (XIX) mit Hydrazinhydrat verläuft wahrscheinlich über eine reaktionsfähige aliphatische Zwischenstufe in der Art der 2-Methylacetessigsäure, wobei das Brom kationoid abgespalten wird und mit überschüssigem Hydrazinhydrat oder entstehendem Hydroxylamin weiter reagiert. Für die Identität des aliphatischen Zwischen-

produktes mit 2-Methylacetessigester spricht folgende Reaktion: Im Modellversuch konnte 2-Methylacetessigester (XX) mit Hydroxylamin zu 3,4-Dimethylisoxazolon(-5) (XXI) umgesetzt werden. Nach Bromierung dieser Substanz unter den Bedingungen der Titration konnte auf Zusatz von Hydrazinhydrat 3,4-Dimethylpyrazolon(-5) (XVIII) isoliert werden:



XX XXI XXI XIX XVIII

Diese Betrachtung erfährt insofern eine Einschränkung, als eine Umsetzung des mit 2 Äquivalenten bromierten 2-Methylacetessigesters mit Hydrazinhydrat nicht gelang.

Sulfisoxazol konnte jodometrisch weder in natronalkalischer noch in natriumacetathaltiger Lösung bestimmt werden, da unter den Bedingungen der Titrationsmethoden keine Umsetzung erfolgte.

Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurden drei bromometrische und zwei jodometrische Titrationsverfahren auf ihre Anwendungsmöglichkeit bei der Bestimmung von Sulfonamiden mit fünfgliedrigen schwefel- bzw. sauerstoffhaltigen Azolen untersucht. Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in den Tabellen 1 - 16 aufgeführt. Alle erwähnten Sulfonamide konnten nach mindestens einem der beschriebenen Verfahren titriert werden. (Übersichtstabelle). Eine generelle Aussage über die Anwendbarkeit eines Verfahrens bei einem bestimmten Heterorest erscheint jedoch nicht möglich.
Die Einwirkung von Brom bzw. Jod auf die Sulfonamide führt zu unterschiedlichen Reaktionen, die in Abhängigkeit von der Zahl und der Stellung der Substituenten am Heteroring stehen. Brom bewirkt unter Titrationsbedingungen neben der zweifachen Bromierung des Arylrestes bei

5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol eine einfache Substitution am Heteroring,

2-Sulfanilamido-4,5-dimethylthiazol die Aufspaltung des Thiazolringes und die Oxydation der Spaltstücke zu 3,5-Dibromsulfanilharnstoff, Sulfat und Diacetyl,

2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol die Bildung eines instabilen Tribromderivates, das durch Kaliumjodid oder schweflige Säure unter teilweiser Entbromierung zu einem nicht näher definierten Dibromprodukt umgesetzt wird,

5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol die Aufspaltung der -NH-C-Bindung zwischen Sulfanilamid und dem Isoxazolring unter Bildung von 3,5-Dibromsulfanilamid und einem reaktionsfähigen Spaltprodukt des Isoxazols, das sich mit Hydrazinhydrat zu 3,4-Dimethylpyrazolon(-5) umsetzt.

Jod bewirkt unter Titrationsbedingungen bei

2-Sulfanilamidothiazol,
2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)thiazol,
2-Sulfanilamido-4-methylthiazol
und 5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol

die Bildung von Monojodsubstitutionsprodukten, wobei die Stellung des Jods am Heteroring nachgewiesen werden konnte.

Bei den 4,5-Dimethylderivaten von

2-Sulfanilamidothiazol
und 2-Sulfanilamidooxazol

bewirkt Jod unter den Bedingungen der Titration eine Aufspaltung und Umsetzung zu Sulfanilsäure, Kohlendioxid, Ammoniak und Jodoform. Zusätzlich unterliegt der Schwefel der Thiazolverbindung einer Oxydation zum Sulfat.

Bei vergleichenden Versuchen an den freien Aminoverbindungen einiger der beschriebenen Sulfonamide sowie an deren Tosylverbindungen konnten analoge Reaktionen beobachtet werden.

Es wurden folgende, in der Literatur bisher nicht beschriebene Verbindungen hergestellt:

2-Sulfanilamido-5-jodthiazol
2-Sulfanilamido-4-methyl-5-jodthiazol
2-(4'-Toluolsulfonamido)-5-jodthiazol
2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methyl-5-jodthiazol
2-(4'-Phthaloylsulfonamido)-5-jodthiazol
2-(4'-Toluolsulfonamido)-4,5-dimethylthiazol
3,5-Dibromsulfanilharnstoff
5-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-3-methyl-4-bromisothiazol
5-Sulfanilamido-3-methyl-4-jodisothiazol
Verbindung $C_9H_{11}Br_2N_3O_3S$ (?)

Experimenteller Teil

1. Titrationsergebnisse

Allgemeine Arbeitsvorschriften

Die Titrationen werden nach folgenden Arbeitsvorschriften durchgeführt:

A. Jodometrische Bestimmungen

1. Jodometrische Titration in natronalkalischer Lösung (vergl. Tabellen 1-5)

   Die Substanz wird in Natronlauge der angegebenen Normalität gelöst und die Lösung mit einem gemessenen Überschuß an 0,1 n-Jodlösung versetzt. Nach der jeweils angegebenen Zeit wird mit Mineralsäure unter Kühlen angesäuert und der Jodüberschuß sofort mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung unter Verwendung von Stärkelösung als Indikator bestimmt.

   In einigen Fällen wurden nach dem Ansäuern einige Milliliter Isopropanol zugefügt, um die ausfallenden Reaktionsprodukte, die eine genaue Endpunktserkennung erschweren, in Lösung zu halten.

2. Jodometrische Titration in natriumacetathaltiger Lösung (vergl. Tabelle 6)

   Für diese Methode wird eine Stammlösung hergestellt. Die Substanz wird in einen 100-ml-Meßkolben eingewogen, mit wenig Wasser suspendiert und in möglichst wenig Natronlauge gelöst. Dann wird mit Wasser aufgefüllt.

   Von dieser Stammlösung werden 10,00 ml in einen Jodzahlkolben abgefüllt; die Lösung wird tropfenweise mit verdünnter Essigsäure neutralisiert. Nach Zugabe von Isopropanol bis zur Auflösung der ausgefallenen Substanz wird die Lösung mit Natriumacetat und einem gemessenen Überschuß an 0,1 n-Jodlösung versetzt. Nach der jeweils angegebenen Zeit wird mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert.

   Vor der Ausführung der Bestimmung muß im Blindversuch geprüft werden, ob der Isopropanol unter den Bedingungen der Titration kein Jod verbraucht.

B. Bromometrische Bestimmungen

1. Direkte bromometrische Titration (vergl. Tabellen 7 u. 8)
   Die Substanz wird in verdünnter Mineralsäure - eventuell unter Zusatz von Essigsäure - gelöst und mit Kaliumbromid versetzt. Unter Umschwenken wird mit 0,1 n-Kaliumbromatlösung titriert. Als Indikator dienen 3 Tropfen einer frisch bereiteten 0,1%igen Lösung von p-Äthoxychrysoidin in konzentrierter Salzsäure. Der Endpunkt der Titration wird durch die Entfärbung des Indikators angezeigt.
2. Indirekte bromometrische Bestimmung mit jodometrischer Rücktitration (vergl. Tabellen 9 - 11)
   Auf die nach B. 1 hergestellte Lösung läßt man einen Überschuß von 0,1 n-Kaliumbromatlösung einwirken. Nach der jeweils angegebenen Zeit wird Kaliumjodid zugegeben und die freiwerdende Jodmenge sofort mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung zurücktitriert. Indikator: Stärke.
3. Indirekte bromometrische Bestimmung mit arsenometrischer Rücktitration (vergl. Tabellen 12 - 16)
   Die nach B. 1 hergestellte Lösung wird mit einem gemessenen Überschuß an 0,1 n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach einer bestimmten Zeit wird ein gemessener Überschuß an 0,1 n-Natriumarsenitlösung zugesetzt. Nach Zusatz von 3 Tropfen einer frisch bereiteten 0,1%igen Lösung von p-Äthoxychrysoidin in konzentrierter Salzsäure wird erneut mit 0,1 n-Kaliumbromatlösung tropfenweise unter Umschwenken bis zur Entfärbung des Indikators titriert.

Jodometrische Titrationen in natronalkalischer Lösung

Methode A. 1

Tabelle 1

Lösungsmittel: 3 n-Natronlauge und 10 ml Wasser
Vorlage: 20,00 ml 0,1 n-Jodlösung
Die Rücktitration mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung erfolgte nach dem Ansäuern mit 3 n-Salzsäure und nach Zusatz von 20 ml Isopropanol. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 2 Jodäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	3 n-NaOH ml	0,1 n-J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
2-Sulfanil-	107,18	5	11,5	30	137,0
amidothiazol	107,18	5	11,1	30	132,2
(255,33)	107,18	5	11,4	60	135,8
	107,18	10	13,0	30	154,9
	107,18	10	12,9	30	153,6
	107,18	10	13,0	60	154,9
	107,18	20	13,0	60	154,9
2-Sulfanil-	100,52	10	7,72	30	103,5
amido-4-methyl-	100,52	10	7,76	30	104,0
thiazol	100,52	10	7,76	60	104,0
(269,36)					
2-(4'-Toluol-	76,3	10	8,50	30	141,7
sulfonamido)-	76,3	10	8,50	60	141,7
thiazol	76,3	10	8,40	120	140,0
(254,34)	76,3	20	10,30	30	171,7
	76,3	20	10,25	60	170,8
2-(4'-Toluol-	67,1	10	5,10	30	102,0
sulfonamido)-	67,1	10	5,10	30	102,0
-4-methylthiazol	67,1	10	5,15	60	103,0
(268,37)					

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	3 n-NaOH ml	0,1 n-J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
2-(4'-Phthaloyl-	101,27	10	7,02	30	139,8
sulfanilamido)-	101,27	10	6,92	30	137,8
thiazol	101,27	10	6,98	60	139,0
(403,45)					
5-Sulfanilami-	98,85	20	7,35	30	100,1
do-3-methyl-	98,85	20	7,35	30	100,1
isothiazol	98,85	20	7,38	30	100,5
(269,36)					

Tabelle 2

Lösungsmittel: 3 n-Natronlauge und 10 ml Wasser

Einwirkungsdauer: 1 Stunde

Die Rücktitration mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung erfolgte nach dem Ansäuern mit 3 n-Salzsäure. Die Ergebnisse sind in Jodäquivalenten angegeben.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	3 n-NaOH ml	Vorlage ml 0,1 n-Jod	Verbrauch	Ergebnis
2-Sulfanil-	100,3	10	50,00	43,0	12,2
amido-4,5-di-	100,3	10	50,00	44,2	12,5
methylthiazol	100,3	10	50,00	40,7	11,5
(283,38)	102,9	20	75,00	48,8	13,4
	102,9	20	75,00	50,2	13,8
	102,9	20	75,00	48,9	13,5

Bestimmung der unter den Bedingungen der Titration gebildeten Sulfatmengen: Die Lösungen wurden nach dem Ansäuern (ohne Rücktitration mit Natriumthiosulfat) mit Bariumchloridlösung versetzt; das entstandene Bariumsulfat wurde gravimetrisch bestimmt.

Die Ergebnisse sind in $BaSO_4$-Äquivalenten angegeben.

Einwaage	3 n-NaOH	Auswaage $BaSO_4$	Ergebnis
150,2 mg	10 ml	88,95 mg	0,72
150,2 mg	20 ml	102,7 mg	0,83

Tabelle 3

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Natronlauge
Vorlage: 50,00 ml 0,1 n-Jodlösung
Die Rücktitration mit 0,1 n-Natriumthiosulfatlösung erfolgte nach dem Ansäuern mit 6 n-Salzsäure. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 8 Jodäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
2-Sulfanilamido-4,5-	108,01	32,35	15	100,1
dimethyloxazol	108,01	32,35	15	100,1
(267,32)	108,01	32,40	15	100,2

Tabelle 4

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Natronlauge und 50 ml Wasser
Vorlage: 20,00 ml n-Jodlösung
Die Rücktitration mit n-Natriumthiosulfatlösung erfolgte nach dem Ansäuern mit 6 n-Salzsäure. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 8 Jodäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	n/1 J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
Acetoin	102,4	9,02	15	97,0
(88,11)	100,8	9,08	15	99,2
	97,5	8,64	15	97,6

Tabelle 5

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Natronlauge und 100 ml Wasser
Vorlage: 20,00 ml n-Jodlösung
Die Rücktitration mit n-Natriumthiosulfatlösung erfolgte nach dem Ansäuern mit 6 n-Salzsäure. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 6 Jodäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	n/1 J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
Diacetyl	120,2	7,96	15	95,0
(86,09)	180,6	12,00	15	95,3
	150,3	10,10	15	96,4

Jodometrische Titration in natriumacetathaltiger Lösung

Methode A 2

Tabelle 6

10,00 ml Stammlösung mit der jeweils angegebenen Einwaage wurden mit 20 ml Isopropanol und 2 g Natriumacetat versetzt.
Vorlage: 10,00 ml 0,1 n-Jodlösung.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 2 Jodäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
2-Sulfanilamido-	105,22	8,25	30	100,1
thiazol	107,18	8,40	30	100,0
(255,33)	105,22	8,20	60	99,5
	107,18	8,45	60	100,6
2-Sulfanilamido-4-	101,78	7,52	30	99,5
methylthiazol	101,78	7,56	30	100,0
(269,36)	101,78	7,52	30	99,5
	98,63	7,36	60	100,5
	98,63	7,36	60	100,5
	98,63	7,35	60	100,4

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-J ml	Zeit Min.	Ergebnis %
2-(4'-Toluolsulfon-	99,9	7,90	30	101,5
amido)-thiazol	99,9	7,85	30	100,9
(254,34)	99,9	7,90	30	101,5
2-(4'-Toluolsulfon-	90,84	6,80	30	100,4
amido)-4-methylthia-	90,84	6,80	30	100,4
zol	90,84	6,78	30	100,1
(268,37)				
2-(4'-Phthaloyl-	100,55	5,00	30	100,3
sulfanilamido)-	100,55	4,98	30	99,9
thiazol	100,55	5,00	30	100,3
(403,45)	102,36	5,09	60	100,3
	102,36	5,10	60	100,5
	102,36	5,10	60	100,5

Direkte bromometrische Titrationen

Methode B 1

Tabelle 7

Die Substanz wurde in 20 ml 6 n-Salzsäure 1 Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Die erkaltete Lösung wurde nach Zusatz von 10 ml Wasser und 2 g Kaliumbromid mit 0,1 n-Kaliumbromatlösung titriert. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 6 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Ergebnis %
2-(4'-Phthaloyl-	102,3	15,05	98,9
sulfanilamido)-	100,2	14,80	99,3
thiazol	99,7	14,75	99,5
(403,45)			

Tabelle 8

Lösungsmittel: 10 ml 3 n-Salzsäure und 10 ml Wasser. Nach Zusatz von 2 g Kaliumbromid wurde mit 0,1 n-Kaliumbromatlösung titriert. Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 2 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Ergebnis %
5-Amino-3-methyl-	112,27	19,60	99,7
isothiazol	112,27	19,60	99,7
(114,17)	112,27	19,65	99,9
5-Amino-3,4-dime-	96,72	17,20	99,7
thylisoxazol	98,61	17,50	99,5
(112,14)	99,30	17,65	99,7
2-(4'-Phthaloyl-	103,6	56,2+	109,5
sulfanilamido)-	102,9	56,0+	109,7
thiazol	100,9	53,1+	106,3
(403,45)			

+Es wurden 5 g Kaliumbromid zugefügt.

Indirekte bromometrische Bestimmungen mit jodometrischer Rücktitration

Methode B 2

Tabelle 9

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 20 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 5 g
Einwirkungsdauer: 3 Stunden
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 14 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	Vorlage ml 0,1 n-$KBrO_3$	Verbrauch	Ergebnis %
2-Sulfanilamido-	101,5	75,00	49,50	98,7
4,5-dimethyl-	100,0	75,00	48,90	99,0
thiazol	50,1	50,00	24,45	98,8
(283,38)				

Tabelle 10

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 20 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 2 g
Vorlage: 25,00 ml 0,1 n-Kaliumbromatlösung.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 6 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Zeit Min.	Ergebnis %
5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol (269,36)	99,55	21,40	15	96,5
	99,55	21,40	15	96,5
	99,55	21,35	15	96,3
2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol (267,32)	104,97	23,40	30	99,3
	104,97	23,38	30	99,2
	104,97	23,39	30	99,3

Tabelle 11

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 20 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 2 g
Vorlage: 25,00 ml 0,1 n-Kaliumbromatlösung.
Kaliumjodid: 1 g
Einwirkungsdauer von Kaliumjodid: 2 Minuten.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 4 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Zeit Min.	Ergebnis %
5-Sulfanilamido-3,4-dimethyl-isoxazol (267,32)	100,37	14,85	30	98,9
	100,37	14,90	30	99,2
	100,37	14,90	30	99,2
	100,37	14,90	60	99,2
	100,37	14,95	60	99,5
	100,37	14,95	60	99,5

Indirekte bromometrische Bestimmungen mit arsenometrischer Rücktitration

Methode B 3

Tabelle 12

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 20 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 5 g
Die Ergebnisse sind in Bromäquivalenten angegeben.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	Vorlage ml 0,1 n-$KBrO_3$	Verbrauch	Zeit Min.	Ergebnis
2-Sulfanilamido-	101,1	50,00	13,9	15	4,02
4,5-dimethyl-	101,1	50,00	15,3	15	4,44
thiazol	101,1	50,00	15,1	15	4,37
(283,38)	102,3	50,00	16,3	30	4,52
	102,3	50,00	15,9	30	4,40
	102,3	50,00	16,8	30	4,64
	100,8	50,00	29,1	60	8,18
	100,8	50,00	25,9	60	7,29
	100,8	50,00	26,0	60	7,31
	99,65[+]	75,00	49,2	3 Std.	13,99[+]
	96,82	75,00	47,5	3 Std.	13,90
	55,33	50,00	27,3	3 Std.	13,99

[+] Nach Beendigung der Titration wurde die Menge an SO_4^{2-} bestimmt

Einwaage	Auswaage $BaSO_4$	Ergebnis
99,65 mg	80,4 mg	0,98 Äquivalent

Tabelle 13

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure
Kaliumbromid: 5 g
Einwirkungsdauer: 3 Stunden.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 10 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	Vorlage ml 0,1 n-$KBrO_3$	Verbrauch	Ergebnis %
2-Amino-4,5-dimethylthiazolhydrobromid (209,13)	100,8	75,00	48,0	96,6
	108,3	75,00	51,2	98,9
	48,35	50,00	22,9	99,1

Bestimmung der unter Titrationsbedingungen gebildeten Menge an Diacetyl:

Die titrierte Lösung wurde auf 0° abgekühlt und in eine ebenfalls auf 0° abgekühlte Mischung aus 25 ml Wasser, 25 ml Hydroxylaminchloridlösung (10%ig) und 25 ml Nickelchloridlösung (10%ig) gegeben. Danach wurde Ammoniakflüssigkeit (20%ig) von 0° bis zur stark alkalischen Reaktion zugegeben. Nach einstündigem Stehenlassen bei Zimmertemperatur wurde das Reaktionsgemisch 1 Stunde lang auf dem Wasserbad erhitzt und abermals bis auf 0° abgekühlt. Der abfiltrierte Niederschlag von Nickeldimethylglyoxim wurde 1 Stunde lang bei 120° getrocknet (38).

Einwaage Substanz mg	Auswaage $NiC_8H_{14}N_4O_4$ mg	Ergebnis Diacetyl-Äquivalente
508,6	336,0	0,96

Tabelle 14

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 40 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 5 g
Vorlage: 50,00 ml 0,1 n-Kaliumbromatlösung.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 10 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Zeit Std.	Ergebnis %
2-Amino4,5-	92,61	36,50	5	99,5
diphenylthiazol	90,32	36,15	5	101,0
(252,34)	98,77	38,60	5	98,6
2-(4'-Toluol-	98,63	33,4	3	95,6
sulfonamido)-	92,87	31,1	3	94,5
4,5-dimethyl-	53,77	18,0	3	94,5
thiazol				
(282,4)				

Tabelle 15

Lösungsmittel: 20 ml 3 n-Salzsäure und 25 ml Eisessig.
Kaliumbromid: 2 g
Vorlage: 25,00 ml 0,1 n-Kaliumbromatlösung.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 6 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Zeit Min.	Ergebnis %
5-Sulfanilamido-	98,0	21,85	15	100,1
3-methylisothiazol	98,0	21,82	15	100,0
(269,36)	98,0	21,83	15	100,0
2-Sulfanilamido-	100,93	22,60	30	99,7
4,5-dimethyloxazol	100,93	22,60	30	99,7
(267,32)	100,93	22,65	30	100,0
5-Sulfanilamido-	99,85	22,50	60	100,4
3,4-dimethyl-	99,85	22,45	60	100,2
isoxazol	99,85	22,45	60	100,2
(267,32)				

Tabelle 16

Lösungsmittel: 10 ml 3 n-Salzsäure und 10 ml Wasser.
Kaliumbromid: 2 g
Vorlage: 25,00 ml 0,1 n-Kaliumbromatlösung.
Einwirkungsdauer: 15 Minuten.
Die Ergebnisse sind auf einen Verbrauch von 2 Bromäquivalenten berechnet.

Präparat (Mol.-Gew.)	Einwaage mg	0,1 n-$KBrO_3$ ml	Ergebnis %
Acetoin	103,6	22,8	96,9
(88,11)	99,7	21,9	96,8
	101,0	22,5	98,1

Übersicht über die praktische Anwendbarkeit der einzelnen Titrationsverfahren

Präparat (eingetragenes Warenzeichen)	Jodometrische Methoden		Bromometrische Methoden		
	A 1	A 2	B 1	B 2	B 3
2-Sulfanilamido-thiazol (Eleudron, Cibazol)	-	99,5-100,6%	+	+	+
2-Sulfanilamido-4-methylthiazol (Ultraseptyl)	-	99,5-100,5%	+	+	+
2-(4'-Phthaloyl-sulfanilamido)-thiazol (Taleudron)	-	99,9-100,5%	98,9-99,5%	-	-
2-Sulfanilamido-4,5-dimethylthiazol	-	-	-	98,7-99,0%	-
2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol (Sulfuno, Tardamid)	100,1-100,2%	-	-	99,2-99,3%	99,7-100,0%
5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol (Sulfasomisol)	100,1-100,5%	-	-	-	100,0-100,1%
5-Sulfanilamido-4,5-dimethylisoxazol (Gantrisin)	-	-	-	98,9-99,5%	100,2-100,4%

Die Zahlen sind den vorangehenden Tabellen entnommen und stellen die jeweils niedrigsten und höchsten Werte dar. Bei den mit + gekennzeichneten Methoden wurden die Ergebnisse von H. WOJAHN (34) angegeben.

2. Darstellung der bei den Titrationen entstehenden Reaktionsprodukte und anderer Ausgangsstoffe

Die präparativen Darstellungen der Titrationsprodukte erfolgten in Anlehnung an die Titrationsbedingungen. Zur Erreichung größerer Ausbeuten wurden die Umsetzungen mit n/1-Normallösungen und den ihnen äquivalenten Einwaagen durchgeführt.

1. 2-Sulfanilamido-5-jodthiazol

a) Die Lösung von 1,15 g 2-Sulfanilamidothiazol in 100 ml Wasser und 100 ml 3 n-Natronlauge wurde mit 20 ml n-Jodlösung versetzt und nach 30 Minuten mit 3 n-Salzsäure angesäuert. Nach Reduktion des Jodüberschusses mit n-Natriumthiosulfatlösung wurde die ausgefallene, gelbe Substanz nach dem Auswaschen mit Wasser in Aceton gelöst. Nach dem Filtrieren über Tierkohle wurde ein Teil des Lösungsmittels im Vakuum abdestilliert. Aus dem Konzentrat schied sich bei Eiskühlung die Substanz ab, die im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.

Die Substanz ist löslich: Aceton, Äthanol, Methanol und heißer Essigsäure. Nach Auflösung in Alkalihydroxidlösungen kann die Substanz unverändert mit Säuren wieder ausgefällt werden.

Ausbeute: 0,32 g (18,6% d. Th.)

Schmelzpunkt: 178° (unter Zersetzung)

$C_9H_8JN_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 381,23

4,345 mg Substanz = 4,54 mg CO_2 0,82 mg H_2O

5,287 mg Substanz = 4,06 ml n/50 $Na_2S_2O_3$

5,424 mg Substanz = 0,526 ccm N_2 (28°/750 mm Hg)

3,444 mg Substanz = 2,22 ml n/50 $Na_2S_2O_3$

6,768 mg Substanz = 3,56 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	28,36	2,12	33,29	11,02	8,39	16,82
Gefunden (%):	28,51	2,11	32,49	10,85	8,69	16,86

b) Die Lösung von 1,27 g 2-Sulfanilamidothiazol in 100 ml Wasser und 5 ml 3 n-Natronlauge wurde so lange mit Eisessig versetzt, bis das Sulfonamid wieder auszufallen begann. Darauf wurden 200 ml Isopropanol, 20 g Natriumacetat und 20 ml n-Jodlösung zugefügt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Jod reduziert, das Isopropanol im Vakuum bei Raumtemperatur abdestilliert und das aus-

gefallene Produkt mit Wasser ausgewaschen. Die Aufreinigung der Substanz erfolgte, wie unter 1.a) angegeben ist.

Ausbeute : 0,3 g (16% d. Th.)
Schmelzpunkt: 178° (unter Zersetzung)
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 1.a): 178° (unter Zersetzung)

c) 1,34 g der Verbindung 11) wurden in 50 ml Eisessig und 50 ml 6 n-Salzsäure suspendiert; das Gemisch wurde eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Der heißen Lösung wurden 250 ml Wasser zugefügt; die nach dem Erkalten ausgefallene Substanz wurde wie unter 1.a) angegeben aufgereinigt und im Vakuum bei Raumtemperatur getrocknet.

Ausbeute: 0,14 g (11% d. Th.)
Schmelzpunkt: 177-178° (unter Zersetzung)
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 1.a): 177° (unter Zersetzung)

2. 2-Sulfanilamido-4-methyl-5-jodthiazol

a) 2,7 g 2-Sulfanilamido-4-methylthiazol, gelöst in 100 ml Wasser und 100 ml 3 n-Natronlauge, wurden mit 25 ml n-Jodlösung versetzt. Nach 30 Minuten wurde mit 3 n-Salzsäure angesäuert, der Jodüberschuß mit n-Natriumthiosulfatlösung reduziert, der entstandene Niederschlag gründlich mit Wasser ausgewaschen und in Aceton gelöst. Die Lösung wurde über Kohle filtriert; durch Vakuumdestillation wurde ein Teil des Lösungsmittels abgetrennt; im Konzentrat schied sich die Substanz ab, die im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.
Die Substanz ist löslich in Aceton, Äthanol und Methanol.

Ausbeute: 0,97 g (24,4% d. Th.)
Schmelzpunkt: 184-186° (unter Zersetzung)

$C_{10}H_{10}JN_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 395,27

4,181 mg Substanz = 4,67 mg CO_2 0,93 mg H_2O
5,480 mg Substanz = 4,19 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,770 mg Substanz = 0,448 ccm N_2 (27°/751 mm Hg)
3,391 mg Substanz = 2,09 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,730 mg Substanz = 2,89 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	30,39	2,55	32,11	10,63	8,10	16,22
Gefunden (%):	30,48	2,49	32,35	10,56	8,22	16,17

b) 1,35 g 2-Sulfanilamido-4-methylthiazol wurden - wie in 1.b) angegeben - mit 20 ml n-Jodlösung behandelt; das entstandene Reaktionsprodukt wurde nach den beschriebenen Verfahren aufgereinigt.
Ausbeute: 0,38 g (19,1% d. Th.)
Schmelzpunkt: 184°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 2.a): 184°.

3. 2-(4'-Toluolsulfonamido)-thiazol
Entsprechend der Vorschrift von K.A. JENSEN und J. THORSTEINSSON (39) wurden 2 g 2-Aminothiazol in 50 ml Pyridin gelöst und mit 19,2 g 4-Toluolsulfochlorid versetzt. Die Lösung wurde kurz auf 100° erhitzt. Nach dem Abkühlen schied sich auf Zusatz von Wasser ein Produkt ab, das mit Wasser ausgewaschen und aus verdünntem Äthanol unter Zusatz von Tierkohle mehrmals umkristallisiert wurde.
Ausbeute: 15,9 g (62% d.Th.)
Schmelzpunkt: 215° (Jensen, Thorsteinsson: 215°)

4. 2-Amino-4-methylthiazol
Nach der Vorschrift von V. TRAUMANN (40) wurden 7,6 g Thioharnstoff und 8,2 g Chloraceton in 200 ml Wasser zusammengegeben und 1 Stunde lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten bildete sich durch Zugabe von 30 g Natriumhydroxid ein rotes Öl, das mit

Äther extrahiert wurde. Nach Abdampfen des Äthers wurde das Umsetzungsprodukt bei 18 mm Hg und 130° destilliert; das Destillat erstarrte nach 24-stündigem Stehenlassen im Exsiccator.

Ausbeute: 6,1 g (53,5% d. Th.)
Schmelzpunkt: 44° (Traumann: 42°)

5. 2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methylthiazol
Nach der Vorschrift von H. WOJAHN (34) wurden 5,7 g der Verbindung 4. in Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 9,5 g 4-Toluolsulfochlorid in 20 ml Pyridin versetzt. Nach halbstündigem Erwärmen auf dem Wasserbad (70°) fiel auf Wasserzusatz ein stark gefärbtes Reaktionsprodukt aus, das nach dem Auswaschen mit verdünnter Salzsäure aus verdünntem Äthanol umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 7,8 g
Schmelzpunkt: 171° (Wojahn: 172°)

6. 2-Amino-5-jodthiazol
Entsprechend der Vorschrift von Y. GARREAU (36) wurden 6,8 g 2-Aminothiazol-hydrochlorid in 250 ml Wasser gelöst und 40 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Diese Lösung wurde auf 5° abgekühlt und unter Rühren und Eiskühlung mit 8 g Jodmonochlorid versetzt. Das ausgefallene Produkt wurde abfiltriert, erneut in 100 ml kaltem Wasser aufgenommen und die Lösung unter Eiskühlung mit Ammoniakflüssigkeit neutralisiert. Nach kurzer Zeit fielen bräunlich-weiße Kristalle aus, die mit wenig eisgekühltem Wasser ausgewaschen und unter Lichtausschluß im Vakuum getrocknet wurden.

Ausbeute: 3,8 g (33% d. Th.)
Schmelzpunkt: 111° (unter Zersetzung) (Garreau: 112°)

7. 2-(4'-Toluolsulfonamido)-5-jodthiazol
a) 1,27 g der Verbindung 3. wurden in 200 ml 1,5 n-Natronlauge gelöst und mit 20 ml n-Jodlösung versetzt. Nach

30 Minuten wurde angesäuert, der Jodüberschuß mit n-Natriumthiosulfatlösung reduziert und die ausgefallene Substanz nach Auswaschen mit Wasser nacheinander aus verdünntem Äthanol und Chloroform umkristallisiert und im Vakuum bei 50° getrocknet.

Ausbeute: 0,53 g (27,9% d. Th.)
Schmelzpunkt: 203-205°
In Alkalihydroxid gelöst, konnte die Substanz mit Säure unverändert wieder ausgefällt werden.

$C_{10}H_9JN_2O_2S_2$ Mol.-Gew. 380,24

4,269 mg Substanz = 4,95 mg CO_2 0,98 mg H_2O
5,948 mg Substanz = 4,64 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,180 mg Substanz = 0,265 ccm N_2 (24°/762 mm Hg)
3,518 mg Substanz = 2,23 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,871 mg Substanz = 2,53 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	31,59	2,39	33,38	7,37	8,42	16,87
Gefunden (%):	31,64	2,57	33,01	7,30	8,45	16,65

b) Die Lösung von 1,27 g der Verbindung 3. in 5 ml 3 n-Natronlauge und 100 ml Wasser wurde durch Zusatz von Eisessig neutralisiert. Nach dem Auflösen der ausgefallenen Kristalle durch Zugabe von 200 ml Isopropanol wurden der Lösung 20 g Natriumacetat und 20 ml n-Jodlösung zugesetzt. Nach 30 Minuten wurde der Jodüberschuß mit n-Natriumthiosulfatlösung reduziert. Das Isopropanol wurde durch Destillation im Vakuum entfernt und das Reaktionsprodukt nach Auswaschen mit Wasser nacheinander aus verdünntem Äthanol und Chloroform umkristallisiert und im Vakuum bei 50° getrocknet.

Ausbeute: 0,7 g (36,8% d.Th.)
Schmelzpunkt: 204°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 7.a): 204°

c) 2,25 g der Verbindung 6. wurden in 10 g eisgekühltem Pyridin gelöst und unter Rühren und Kühlen mit einer Lösung von 2 g 4-Toluolsulfochlorid versetzt. Dieses Gemisch wurde 6 Stunden lang unter Lichtausschluß gerührt, wobei darauf geachtet wurde, daß die Temperatur 5° nicht überstieg. Danach wurde ein Teil des Pyridins im Vakuum abdestilliert. Nach Auflösen des Rückstandes in Methanol konnte durch Zusatz von Petroläther ein harziges Produkt abgetrennt werden, das durch mehrmaliges Umkristallisieren aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle zu einer kristallinen Substanz aufgereinigt wurde.

Ausbeute: 0,6 g (15% d. Th.)
Schmelzpunkt: 204°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 7.a): 204°.

8. 2-Amino-4-methyl-5-jodthiazol

Entsprechend der Vorschrift von Y. GARREAU (36) wurden 5,7 g der Verbindung 4. in 200 ml Wasser gelöst und 40 ml konzentrierte Salzsäure zugegeben. Die Lösung wurde auf 5° abgekühlt und mit 8 g Jodmonochlorid versetzt. Nach 15 Minuten wurde das Reaktionsprodukt abgesaugt und in wenig Wasser wieder aufgenommen. Nach Zugabe von Ammoniakflüssigkeit bis zur neutralen Reaktion fielen gelbe Kristalle aus, die in Chloroform umkristallisiert wurden.

Ausbeute: 4,0 g (33% d. Th.)
Schmelzpunkt: 115° (Garreau: 114°).

9. 2-(4'-Toluolsulfonamido)-4-methyl-5-jodthiazol

a) Die Lösung von 1,34 g der Verbindung 5. in 100 ml 3 n-Natronlauge und 100 ml Wasser wurde mit 20 ml n-Jodlösung versetzt. Nach 30 Minuten wurden unter Kühlen 60 ml 6 n-Salzsäure und 50 ml Isopropanol zugesetzt. Das überschüssige Jod wurde mit n-Natriumthiosulfatlösung reduziert und das Reaktionsprodukt nacheinander aus Äthanol und Chloroform umkristallisiert.

Die Substanz ist schwer löslich in Benzol, leicht löslich in Aceton und heißem Äthanol

Ausbeute: 0,9 g (45,7% d. Th.)
Schmelzpunkt: 202° (unter Zersetzung)
Die Substanz ist in Alkalihydroxidlösungen löslich und kann daraus unverändert durch Säuren wieder ausgefällt werden.

$C_{11}H_{11}JN_2O_2S_2$ Mol.-Gew. 394,27

4,042 mg Substanz = 4,97 mg CO_2 1,05 mg H_2O
6,558 mg Substanz = 5,03 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,485 mg Substanz = 0,257 ccm N_2 (31°/763 mm Hg)
3,135 mg Substanz = 1,93 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,012 mg Substanz = 2,50 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	33,56	2,91	32,45	6,46	8,21	15,99
Gefunden (%):	33,52	2,79	32,19	7,11	8,12	16,26

b) 1,34 g der Verbindung 5. wurden - wie bei Verbindung 7.b) beschrieben - mit 20 ml n-Jodlösung behandelt und aufgearbeitet.

Ausbeute: 0,85 g (42,5% d. Th.)
Schmelzpunkt: 202° (unter Zersetzung)
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 9.a): 202°

c) 2,4 g der Verbindung 8. wurden in eisgekühltem Pyridin gelöst und langsam unter Kühlen und Rühren mit einer Lösung von 2 g 4-Toluolsulfochlorid in 10 ml Pyridin versetzt. Das Gemisch wurde 10 Stunden lang unter Lichtausschluß bei 5° stehengelassen und danach nochmals 30 Minuten lang kräftig gerührt. Anschließend wurden 2/3 des Pyridins im Vakuum bei Raumtemperatur abdestilliert. Aus der Lösung des Rückstandes in Methanol fiel auf Zusatz von Petroläther ein harziges Produkt aus, das aus Äthanol unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert wurde.

Ausbeute: 0,45 g (11,4% d. Th.)
Schmelzpunkt: 201-202°
Mischschmelzpunkt mit 9. a): 201,5°

10. 2-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-4-hydroxy-5-bromthiazolin

a) Nach der Vorschrift von H. WOJAHN (34) wurden 1,27 g 2-Sulfanilamidothiazol direkt bromiert.
Ausbeute: 1,4 g (56% d. Th.)
Schmelzpunkt: 208-215° (H. Wojahn 205-215° unter Gasentwicklung)

b) 2 g 2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)-thiazol wurden in 50 ml konzentrierter Salzsäure eine Stunde lang unter Rückfluß erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde filtriert, im Filtrat 10 g Kaliumbromid gelöst und die Lösung unter Umschwenken tropfenweise mit 30 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Das Reaktionsprodukt wurde mit Wasser gewaschen, in kaltem Methanol gelöst und über Tierkohle filtriert. Durch Destillation im Vakuum wurde die Lösung eingeengt. Durch Eiskühlung konnte im Konzentrat die aufgereinigte Substanz ausgefällt werden.
Ausbeute: 1,25 g (49% d. Th.)
Schmelzpunkt: 206-215°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 10.a): 207-215°

$C_9H_8Br_3N_3O_3S_2$ Mol.-Gew.: 510,05

285,2 mg Substanz = 310,0 mg AgBr (Parr-Bombe)
Berechnet (%): Br 47,0
Gefunden (%): Br 46,3

11. 2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)-5-jodthiazol

Der Lösung von 2 g 2-(4'-Phthaloylsulfanilamido)-thiazol in 200 ml Wasser und 10 ml 3 n-Natronlauge wurde bis zur beginnenden Ausfällung Eisessig zugefügt. Nach Zusatz von 150 ml Isopropanol und 20 g Natriumacetat wurden 20 ml n-Jodlösung zugegeben. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Jod mit n-Natriumthiosulfatlösung reduziert. Auf Zugabe von 200 ml eisgekühltem Wasser und einigen Tropfen 3 n-Salzsäure bildete sich ein gelber Niederschlag,

der in einem Gemisch aus Methanol und Aceton (1:1) gelöst wurde. Aus der im Vakuum eingeengten, eisgekühlten Lösung kristallisierte die weiße Substanz aus, die bei Raumtemperatur im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.
Ausbeute: 0,78 g (30% d. Th.)
Schmelzpunkt: 209° (unter Zersetzung)

$C_{17}H_{12}JN_3O_5S_2$ Mol.-Gew. 529,35

4,371 mg Substanz = 6,19 mg CO_2 0,94 mg H_2O
4,631 mg Substanz = 2,61 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,801 mg Substanz = 0,333 ccm N_2 (28°/756 mm Hg)
4,123 mg Substanz = 4,71 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,270 mg Substanz = 1,98 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	38,57	2,29	23,98	7,94	15,11	12,12
Gefunden (%):	38,65	2,41	23,85	7,82	15,23	12,05

12) 2-Amino-4,5-dimethylthiazol
Nach einer Vorschrift von R. P. KURKJY und E. BROWN (41) wurden 38 g Thioharnstoff in 100 ml 95%igem Äthanol auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt und mit 75 g 2-Brombutanon-(3) versetzt. Das Gemisch wurde 30 Minuten lang erhitzt. Das isolierte 2-Amino-4,5-dimethylthiazol-hydrobromid wurde aus heißem Wasser umkristallisiert, anschliessend in Wasser gelöst und die Lösung mit 3 n-Natronlauge schwach alkalisch gemacht. Die freie Base wurde mit Äther ausgeschüttelt und nach teilweisem Abdampfen des Äthers mit Petroläther ausgefällt.
Ausbeute: 39,7 g (62% d. Th.)
Schmelzpunkt: 83° (Kurkjy und Brown: 82-83°)

13) 2-(4'-N-Acetylsulfanilamido)-4,5-dimethylthiazol
Entsprechend der Vorschrift von K.A. JENSEN und J. THORSTEINSSON (39) wurden 12,8 g der Verbindung 12. in Pyridin gelöst und mit einer Lösung von 25 g 4-N-Acetylsulfanilsäurechlorid in Pyridin zusammengegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde lang bei 50° gerührt

$C_{10}H_8Br_3N_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 506,08

4,079 mg Substanz = 3,55 mg CO_2 0,62 mg H_2O
21,41 mg Substanz = 6,34 ml n/50 $AgNO_3$
7,137 mg Substanz = 0,518 ccm N_2 (24°/744 mm Hg)
3,943 mg Substanz = 1,93 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,129 mg Substanz = 2,01 ml n/50 J

	C	H	Br	N	O	S
Berechnet (%):	23,73	1,59	47,37	8,30	6,37	12,67
Gefunden (%):	23,75	1,70	47,32	8,17	6,52	12,56

27. 5-Sulfanilamido-3-methyl-4-jodisothiazol

Die Lösung von 2,7 g 5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol in 100 ml 3 n-Natronlauge wurde mit 30 ml n-Jodlösung versetzt und nach 30 Minuten mit 60 ml 6 n-Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von n-Natriumthiosulfatlösung bis zur Reduktion des Jodüberschusses wurde das Reaktionsprodukt abgetrennt und aus verdünnter Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 1,3 g (32,9% d. Th.)

Schmelzpunkt: 188° unter Zersetzung

Löslich in Aceton, Äthanol und Eisessig; weniger gut löslich in Benzol.

Die Substanz ist in Alkalihydroxidlösungen löslich und kann daraus auch nach dem Erhitzen unverändert durch Mineralsäuren wieder ausgefällt werden.

$C_{10}H_{10}JN_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 395,26

4,219 mg Substanz = 4,85 mg CO_2 1,00 mg H_2O
6,529 mg Substanz = 4,91 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,639 mg Substanz = 0,427 ccm N_2 (28°/754 mm Hg)
3,871 mg Substanz = 2,33 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,128 mg Substanz = 2,55 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	30,39	2,55	32,11	10,63	8,10	16,22
Gefunden (%):	31,37	2,65	31,82	10,36	8,02	15,94

28. 3,4-Dimethylpyrazolon-(5)

a) Nach einer Vorschrift von R. VON ROTHENBURG (49) wurden 4,3 g 2-Methylacetessigester mit der berechneten Menge Hydrazinhydratlösung umgesetzt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 2,8 g (83,3% d. Th.)
Schmelzpunkt: 268° (C.A. ROJAHN (50): 269°)

b) 2,7 g 5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol und 20 g Kaliumbromid wurden in 50 ml 3 n-Salzsäure und 50 ml Eisessig gelöst. In diese Lösung wurden tropfenweise unter Rühren 60 ml n-Kaliumbromatlösung gegeben. Nach Zugabe von 50 ml Wasser konnte aus der eisgekühlten Lösung das entstandene 3,5-Dibromsulfanilamid - analog 25.b) - ausgefällt und abfiltriert werden. Im Filtrat schied sich nach einiger Zeit eine gelbliche, ölige Flüssigkeit ab. Die durch Dekantieren abgetrennte Substanz wurde unter Eiskühlung mit Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad bildeten sich weiße Kristalle, die abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert wurden.
Ausbeute: 0,4 g (35,7% d. Th.)
Schmelzpunkt: 268°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 28.a): 267°.

$C_5H_8N_2O$ Mol.-Gew. 112,14

4,221 mg Substanz = 8,31 mg CO_2 2,70 mg H_2O
5,110 mg Substanz = 1,125 ccm N_2 (25°/755 mm Hg)
3,337 mg Substanz = 3,61 ml n/50 $Na_2S_2O_3$

	C	H	N	O
Berechnet (%):	53,56	7,19	24,98	14,27
Gefunden (%):	53,73	7,16	25,05	14;42

c) 2,25 g 5-Amino-3,4-dimethylisoxazol und 20 g Kaliumbromid wurden in 50 ml 3 n-Salzsäure gelöst. In diese Lösung wurden tropfenweise 40 ml n-Kaliumbromatlösung unter Rühren gegeben. Nach kurzer Zeit schied sich eine gelbe, ölige Flüssigkeit ab, die im Scheide-

17. 2,3-Dimethylchinoxalin

a) Nach der Vorschrift von S. GABRIEL und A. SONN (42) wurden der Lösung von 4,3 g Diacetyl in 30 ml n-Essigsäure 5,4 g 1,2-Diaminobenzol zugefügt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad schied sich das Reaktionsprodukt ab, das aus Wasser umkristallisiert und bei 40° im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet wurde.
Ausbeute: 5,1 g (65% d. Th.)
Schmelzpunkt: 105° (Gabriel und Sonn: 106°)

b) 1,4 g der Verbindung 14. wurden in 250 ml 3 n-Schwefelsäure und 100 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 15 g Kaliumbromid mit 100 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach 3 Stunden wurde der Bromüberschuß durch n-Natriumarsenitlösung reduziert und die Lösung im Vakuum abdestilliert. Das Destillat wurde nach Zusatz von 0,54 g 1,2-Diaminobenzol auf dem Wasserbad erwärmt; nach dem Erkalten wurde das Reaktionsprodukt abfiltriert, aus Wasser umkristallisiert und bei 40° im Vakuum über Phosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 0,2 g (25% d. Th.)
Schmelzpunkt: 105°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 17.a): 105°.

c) 2,2 g Acetoin wurden in 25 ml Wasser, 10 ml 3 n-Schwefelsäure und 10 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 10 g Kaliumbromid unter Rühren tropfenweise mit 50 ml n-Kaliumbromat versetzt. Die Hälfte dieser Lösung wurde im Vakuum abdestilliert, das Destillat mit 2,7 g 1,2-Diaminobenzol versetzt und das Gemisch auf dem Wasserbad erwärmt. Das Reaktionsprodukt wurde nach dem Umkristallisieren aus Wasser im Vakuum bei 40° über Phosphorpentoxid getrocknet.
Ausbeute: 1,2 g (30,4% d. Th.)
Schmelzpunkt: 106°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 17.a): 106°.

d) Die Lösung von 2,1 g 2-Amino-4,5-dimethylthiazol-hydrobromid in 100 ml 3 n-Schwefelsäure wurde - wie unter 17.b) beschrieben - bromiert. Die Umsetzung mit 1,1 g 1,2-Diaminobenzol erfolgte im Destillat der bromierten Lösung.
Ausbeute: 0,45 g (28,5% d. Th.)
Schmelzpunkt: 105°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 17.a): 105°

e) Die Bromierung von 1,4 g der Verbindung 15., die Destillation der Lösung und die Umsetzung des Destillats mit 0,55 g 1,2-Diaminobenzol erfolgten nach dem unter 17.b) beschriebenen Verfahren.
Ausbeute: 0,18 g (23% d. Th.)
Schmelzpunkt: 106°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 17.a): 106°

18. Phenyl-(α-brombenzyl)-keton
Nach einer Vorschrift von H. LIMPRICHT und H. SCHWANERT (43) wurden 10 g Desoxybenzoin in Äther gelöst und mit 8 g Brom umgesetzt.
Ausbeute: 13 g (94,5% d. Th.)
Schmelzpunkt: 52° (Limpricht und Schwanert: 50°).

19. 2-Amino-4,5-diphenylthiazol
11 g der Verbindung 18. wurden nach einer Vorschrift von K. HUBACHER (44) mit 3,1 g Thioharnstoff auf dem Wasserbad schwach erwärmt. Nach dem Abkühlen wurde das Reaktionsprodukt mehrmals mit verdünnter Natriumcarbonatlösung ausgewaschen und anschließend aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 8,3 g (76,9% d. Th.)
Schmelzpunkt: 185° (Hubacher: 185-186°).

20. Benzil
1,26 g der Verbindung 19. und 15 g Kaliumbromid wurden in 100 ml 3 n-Salzsäure und 200 ml Eisessig gelöst und mit 60 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach 5 Stunden wurden zur Reduktion des überschüssigen Broms 10 ml n-Natriumarsenitlösung zugefügt. Auf Zugabe von 300 ml Eiswasser fielen

grünliche Kristalle aus, die aus Äthanol umkristallisiert wurden.
Im Filtrat des Reaktionsproduktes konnten Sulfat-Ionen nachgewiesen werden.
Ausbeute: 0,31 g (29% d. Th.)
Schmelzpunkt: 95° (H. Limpricht und H. Schwanert (45): 95°)
Mischschmelzpunkt mit Benzil: 95°.

21) 2,3-Diphenylchinoxalin

a) Nach O. HINSBERG und F. KÖNIG (46) wurden 0,2 g Benzil mit 0,11 g 1,2-Diaminobenzol umgesetzt; das Reaktionsprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0,1 g (35% d. Th.)
Schmelzpunkt: 125-126° (Hinsberg u. König: 126°)

b) 0,2 g der Verbindung 20. wurden mit 0,11 g 1,2-Diaminobenzol in Eisessig, Wasser (1:3) unter leichtem Erwärmen umgesetzt; das Reaktionsprodukt wurde aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0,1 g (35% d. Th.)
Schmelzpunkt: 125°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 21.a): 125°.

22) 2,4,6-Tribromanilin

a) In Anlehnung an eine Vorschrift von R.L. DATTA und J.C. BHOUMIK (47) wurden 1 g Sulfanilsäure und 10 g Kaliumbromid in 50 ml 3 n-Salzsäure gelöst. Auf Zugabe von 34 ml n-Kaliumbromatlösung fiel eine weiße Substanz aus, die abfiltriert, mi Wasser ausgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert wurde. Im Filtrat des Reaktionsproduktes konnten Sulfat-Ionen nachgewiesen werden.
Ausbeute: 1,7 g (89,1% d. Th.)
Schmelzpunkt: 120° (Datta u. Bhoumik: 120°)

b) 1,35 g Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol wurden in 150 ml 6 n-Natronlauge gelöst und mit 60 ml n-Jodlösung versetzt. Nach 15 Minuten wurde unter Eiskühlung mit konzentrierter Salzsäure angesäuert und der

gebildete Jodoformniederschlag abfiltriert. Das überschüssige Jod wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. In der Reaktionslösung wurden 20 g Kaliumbromid gelöst und die Lösung tropfenweise mit n-Kaliumbromatlösung versetzt. Das freigewordene Jod wurde abermals mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend wurde die Reaktionslösung erneut so lange mit n-Kaliumbromatlösung versetzt, bis sich das gebildete Brom nicht mehr entfärbte. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde abfiltriert, mit Wasser ausgewaschen und aus Äthanol umkristallisiert. Im Filtrat des Reaktionsproduktes konnten Sulfat-Ionen nachgewiesen werden.
Ausbeute: 1,1 g (66,7% d. Th.)
Schmelzpunkt: 120°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 22.a): 120°.

c) 1,4 g der Verbindung 14. wurden in 150 ml 6 n-Natronlauge gelöst und mit 100 ml n-Jodlösung versetzt. Nach einer Stunde wurde mit konzentrierter Salzsäure unter Eiskühlung angesäuert und der gebildete Jodoformniederschlag abfiltriert. Die entstandenen Sulfat-Ionen wurden durch Zugabe von Bariumchloridlösung entfernt. Das überschüssige Jod wurde mit Chloroform ausgeschüttelt. Die Reaktionslösung wurde mit 20 g Kaliumbromid und tropfenweise mit n-Kaliumbromatlösung versetzt. Das freigewordene Jod wurde abermals mit Chloroform ausgeschüttelt. Anschließend wurde die Reaktionslösung erneut mit n-Kaliumbromatlösung bis zur beständigen Gelbfärbung behandelt. Der gebildete Niederschlag wurde durch heißes Äthanol zum größten Teil in Lösung gebracht. Der unlösliche Rückstand konnte als Bariumsulfat identifiziert werden.
Aus der alkoholischen Lösung konnte durch Zugabe von Wasser das Reaktionsprodukt ausgefällt werden; es wurde erneut aus Äthanol umkristallisiert.

Ausbeute: 0,8 g (48,5% d.Th.)
Schmelzpunkt: 120°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 22.a): 120°

23. 2,4,6-Tribromacetanilid

a) 0,35 g der Verbindung 22.a) und 3 ml Acetylchlorid in 5 ml Essigsäureanhydrid wurden 15 Minuten lang auf dem Wasserbad unter Rückfluß erhitzt. Die ausgefallenen Kristalle wurden nach dem Erkalten abgesaugt und aus Äthanol umkristallisiert.
Ausbeute: 0,28 g (71% d. Th.)
Schmelzpunkt: 237°

b) 0,35 g der Verbindung 22.b) wurden nach 23.a) umgesetzt.
Ausbeute: 0,3 g (76% d. Th.)
Schmelzpunkt: 237°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 23.a): 236,5°.

c) 0,35 g der Verbindung 22.c) wurden nach 23.a) umgesetzt.
Ausbeute: 0,3 g (76% d. Th.)
Schmelzpunkt: 237°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 23.a): 237°.
VAN PESKI (48) gibt für die Verbindung 23. ein Schmelzintervall von 238-240° an.

24. Verbindung $C_9H_{11}Br_2N_3O_3S$ (?)

a) Die Lösung von 2,7 g 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol und 20 g Kaliumbromid in 200 ml 3 n-Salzsäure und 200 ml Eisessig wurde mit 75 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach halbstündiger Bromierungsdauer und Reduktion des überschüssigen Broms durch n-Natriumarsenitlösung bildete sich nach Zu abe von 250 ml Wasser ein weißer Niederschlag, der mit kaltem Wasser ausgewaschen und in einem Gemisch von 100 ml n-Salzsäure und 150 ml Eisessig gelöst wurde. Nach Zusatz von 10 g Kaliumjodid und sechsstündigem Aufbewahren

bei Raumtemperatur und unter Lichtausschluß wurde die Lösung mit n-Natriumthiosulfatlösung bis zur Entfärbung des gebildeten Jods behandelt. Durch Zugabe von 250 ml eisgekühltem Wasser konnte eine weiße Substanz zur Ausfällung gebracht werden, die aus Aceton unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert wurde; löslich in Aceton und Methanol.
Die Substanz ist in Alkalihydroxidlösungen löslich und kann daraus unverändert durch Mineralsäuren wieder ausgefällt werden.
Molekulargewichtsbestimmung

Einwaage mg	Campher mg	K	t°	Mol.-Gew.
1,091	10,739	36,1	9,2	399

Ausbeute: 1,2 g (30% d. Th.)
Schmelzpunkt: 215°

4,068 mg Substanz = 4,05 mg CO_2 0,94 mg H_2O
25,29 mg Substanz = 6,34 ml n/50 $AgNO_3$
3,882 mg Substanz = 0,357 ccm N_2 (24°/754 mm Hg)
3,018 mg Substanz = 2,71 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,370 mg Substanz = 1,32 ml n/50 J

Unter Zugrundelegung der Ergebnisse der Elementaranalyse und der Molekulargewichtsbestimmung ergibt sich die Summenformel: $C_9H_{11}Br_2N_3O_3S$ Mol.-Gew. 401,11

	C	H	Br	N	O	S
Berechnet (%):	26,95	2,76	39,85	10,48	11,97	7,99
Gefunden (%):	27,17	2,59	40,06	10,48	11,97	7,88

b) Die Lösung von 2,7 g 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol in 200 ml 3 n-Salzsäure und 200 ml Eisessig wurde durch Zugabe von 20 g Kaliumbromid und 75 ml n-Kaliumbromatlösung bromiert. Nach halbstündiger Bromierungsdauer und anschließender Reduktion des überschüssigen Broms durch n-Natriumarsenitlösung bildete sich nach Zusatz von 250 ml Wasser ein weißer Niederschlag, der mit

kaltem Wasser ausgewaschen wurde. Die Lösung dieser Substanz in 100 ml n-Salzsäure und 150 ml Eisessig wurde 30 Minuten lang mit 100 ml 5%iger schwefliger Säure auf dem Wasserbad behandelt. Aus der abgekühlten und mit 100 ml Wasser verdünnten Lösung fiel die Substanz aus, die aus Aceton umkristallisiert wurde. Im Filtrat der Reaktionslösung konnten Bromid-Ionen nachgewiesen werden.
Ausbeute: 1,5 g (37% d. Th.)
Schmelzpunkt: 215°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 24.a): 215°.

25. 3,5-Dibromsulfanilamid

a) Nach der Vorschrift von H. WOJAHN (30) wurden 1,72 g Sulfanilamid in 100 ml 6 n-Salzsäure gelöst und bromiert.
Ausbeute: 2,5 g (75% d. Th.)
Schmelzpunkt: 237° (Wojahn: 235°)

b) 2,7 g 5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol und 20 g Kaliumbromid wurden in 100 ml 3 n-Salzsäure und 300 ml Eisessig gelöst. Dieser Lösung wurden 75 ml n-Kaliumbromatlösung zugesetzt. Nach einer Stunde wurde der Bromüberschuß durch n-Natriumarsenitlösung reduziert. Auf Zugabe von 200 ml Wasser fiel eine weiße Substanz aus, die aus Benzol umkristallisiert wurde.
Ausbeute: 2,1 g (64% d. Th.)
Schmelzpunkt: 238°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 25.a): 237°
$C_6H_6Br_2N_2O_2S$ Mol.-Gew. 330,03

4,037 mg Substanz = 3,25 mg CO_2 0,63 mg H_2O
25,57 mg Substanz = 8,35 ml n/50 $AgNO_3$
5,316 mg Substanz = 0,402 ccm N_2 (27°/737 mm Hg)
3,340 mg Substanz = 2,43 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,705 mg Substanz = 1,40 ml n/50 J

	C	H	Br	N	O	S
Berechnet (%):	21,84	1,83	48,43	8,49	9,69	9,72
Gefunden (%):	21,97	1,75	48,40	8,34	9,70	9,53

c) Die Lösung von 2,7 g 2-Sulfanilamido-4,5-dimethyloxazol und 20 g Kaliumbromid in 200 ml 3 n-Salzsäure und 200 ml Eisessig wurde mit 75 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Brom durch n-Natriumarsenitlösung reduziert. Auf Zugabe von 250 ml Wasser fiel eine weiße Substanz aus, die in 3 n-Natronlauge gelöst wurde. Nach kurzer Zeit verfärbte sich die Lösung tiefbraun. Nach dem Ansäuern mit 3 n-Schwefelsäure schied sich ein harziges Produkt ab, das durch Umkristallisation aus Äthanol und dann aus Benzol aufgereinigt werden konnte. Im Filtrat des Reaktionsproduktes waren Bromid-Ionen nachweisbar.
Ausbeute: 0,2 g (6% d. Th.)
Schmelzpunkt: 237°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 25.a): 237°.

26. 5-(3',5'-Dibromsulfanilamido)-3-methyl-4-bromisothiazol
2,7 g 5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol wurden in 200 ml 3 n-Salzsäure und 150 ml Eisessig gelöst und nach Zugabe von 15 g Kaliumbromid mit 75 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach 15 Minuten wurde zur Reduktion des Bromüberschusses n-Natriumarsenitlösung zugegeben. Auf Zugabe von Wasser fiel ein Reaktionsprodukt aus, das nacheinander aus Eisessig und Benzol umkristallisiert wurde.
Ausbeute: 2,9 g (57,3% d. Th.)
Schmelzpunkt: 214°
Löslich in Äthanol, Aceton; weniger gut löslich in Benzol.

Die Substanz ist löslich in Alkalihydroxidlösungen und kann daraus auch nach dem Erhitzen durch Mineralsäuren unverändert wieder ausgefällt werden.

$C_{10}H_8Br_3N_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 506,08

4,079 mg Substanz = 3,55 mg CO_2 0,62 mg H_2O
21,41 mg Substanz = 6,34 ml n/50 $AgNO_3$
7,137 mg Substanz = 0,518 ccm N_2 (24°/744 mm Hg)
3,943 mg Substanz = 1,93 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,129 mg Substanz = 2,01 ml n/50 J

	C	H	Br	N	O	S
Berechnet (%):	23,73	1,59	47,37	8,30	6,37	12,67
Gefunden (%):	23,75	1,70	47,32	8,17	6,52	12,56

27. 5-Sulfanilamido-3-methyl-4-jodisothiazol

Die Lösung von 2,7 g 5-Sulfanilamido-3-methylisothiazol in 100 ml 3 n-Natronlauge wurde mit 30 ml n-Jodlösung versetzt und nach 30 Minuten mit 60 ml 6 n-Salzsäure angesäuert. Nach Zugabe von n-Natriumthiosulfatlösung bis zur Reduktion des Jodüberschusses wurde das Reaktionsprodukt abgetrennt und aus verdünnter Essigsäure unter Zusatz von Tierkohle umkristallisiert.

Ausbeute: 1,3 g (32,9% d. Th.)

Schmelzpunkt: 188° unter Zersetzung

Löslich in Aceton, Äthanol und Eisessig; weniger gut löslich in Benzol.

Die Substanz ist in Alkalihydroxidlösungen löslich und kann daraus auch nach dem Erhitzen unverändert durch Mineralsäuren wieder ausgefällt werden.

$C_{10}H_{10}JN_3O_2S_2$ Mol.-Gew. 395,26

4,219 mg Substanz = 4,85 mg CO_2 1,00 mg H_2O
6,529 mg Substanz = 4,91 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
4,639 mg Substanz = 0,427 ccm N_2 (28°/754 mm Hg)
3,871 mg Substanz = 2,33 ml n/50 $Na_2S_2O_3$
5,128 mg Substanz = 2,55 ml n/50 J

	C	H	J	N	O	S
Berechnet (%):	30,39	2,55	32,11	10,63	8,10	16,22
Gefunden (%):	31,37	2,65	31,82	10,36	8,02	15,94

28. 3,4-Dimethylpyrazolon-(5)

a) Nach einer Vorschrift von R. VON ROTHENBURG (49) wurden 4,3 g 2-Methylacetessigester mit der berechneten Menge Hydrazinhydratlösung umgesetzt. Das ausgefallene Reaktionsprodukt wurde aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 2,8 g (83,3% d. Th.)
Schmelzpunkt: 268° (C.A. ROJAHN (50): 269°)

b) 2,7 g 5-Sulfanilamido-3,4-dimethylisoxazol und 20 g Kaliumbromid wurden in 50 ml 3 n-Salzsäure und 50 ml Eisessig gelöst. In diese Lösung wurden tropfenweise unter Rühren 60 ml n-Kaliumbromatlösung gegeben. Nach Zugabe von 50 ml Wasser konnte aus der eisgekühlten Lösung das entstandene 3,5-Dibromsulfanilamid - analog 25.b) - ausgefällt und abfiltriert werden. Im Filtrat schied sich nach einiger Zeit eine gelbliche, ölige Flüssigkeit ab. Die durch Dekantieren abgetrennte Substanz wurde unter Eiskühlung mit Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad bildeten sich weiße Kristalle, die abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert wurden.
Ausbeute: 0,4 g (35,7% d. Th.)
Schmelzpunkt: 268°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 28.a): 267°.

$C_5H_8N_2O$ Mol.-Gew. 112,14

4,221 mg Substanz = 8,31 mg CO_2 2,70 mg H_2O
5,110 mg Substanz = 1,125 ccm N_2 (25°/755 mm Hg)
3,337 mg Substanz = 3,61 ml n/50 $Na_2S_2O_3$

	C	H	N	O
Berechnet (%):	53,56	7,19	24,98	14,27
Gefunden (%):	53,73	7,16	25,05	14;42

c) 2,25 g 5-Amino-3,4-dimethylisoxazol und 20 g Kaliumbromid wurden in 50 ml 3 n-Salzsäure gelöst. In diese Lösung wurden tropfenweise 40 ml n-Kaliumbromatlösung unter Rühren gegeben. Nach kurzer Zeit schied sich eine gelbe, ölige Flüssigkeit ab, die im Scheide-

trichter abgetrennt und unter Eiskühlung mit Hydrazinhydratlösung versetzt wurde. Nach kurzem Erwärmen im Wasserbad bildeten sich weiße Kristalle, die aus Wasser umkristallisiert wurden.
Ausbeute: 1,1 g (50% d. Th.)
Schmelzpunkt: 268°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 28.a): 268°.

d) 2,2 g der Verbindung 29. und 10 g Kaliumbromid wurden in 50 ml 3 n-Salzsäure gelöst und mit 40 ml n-Kaliumbromatlösung versetzt. Nach kurzer Zeit schied sich in der Lösung eine gelbe, ölige Flüssigkeit ab, die im Scheidetrichter abgetrennt wurde. Unter Eiskühlung wurde die Flüssigkeit mit Hydrazinhydratlösung versetzt. Nach kurzem Erwärmen auf dem Wasserbad bildeten sich weiße Kristalle, die abfiltriert und aus Wasser umkristallisiert wurden.
Ausbeute: 0,45 g (20% d. Th.)
Schmelzpunkt: 267°
Mischschmelzpunkt mit Verbindung 28.a): 267°.

29. 3,4-Dimethylisoxazolon-(5)
Nach einer Vorschrift von R. UHLENHUTH (51) wurde die wäßrige Lösung von 3,5 g Hydroxylaminhydrochlorid unter Eiskühlung mit 4 g Natriumhydroxid versetzt. Zu dieser Lösung wurden 7,5 g 2-Methylacetessigester gegeben und das Gemisch erst unter Kühlung, dann bei Raumtemperatur kräftig geschüttelt. Die abgeschiedenen Kristalle wurden aus Wasser umkristallisiert.
Ausbeute: 2,6 g (46% d. Th.)
Schmelzpunkt: 50° (Uhlenhuth: 50°)

Alle angegebenen Schmelzpunkte wurden mit der Apparatur des DAB 6 durchgeführt.
Angegebene Ausbeuten sind auf umkristallisierte Substanzen berechnet.
Die Elementaranalysen und die Molekulargewichtsbestimmung wurden von A. Bernhardt, Mülheim/Ruhr, durchgeführt.

Den Farbenfabriken Bayer AG, der Chemie Grünenthal GmbH, der Deutschen Hoffmann-La Roche AG, May u. Baker Ltd., Dagenham Essex, den Nordmark-Werken GmbH und der Schering AG danke ich ergebenst für die freundliche Bereitstellung von Präparaten.

Literaturverzeichnis

1) The Pharmacopeia of the United States of America, Sixteenth Revision 1960

2) British Pharmacopoeia 1963

3) Pharmacopoea Internationalis, Editio prima Vol. I, Wiss. Verlagsgesellsch. mbH, Stuttgart 1955

4) Österreichisches Arzneibuch 9. Ausgabe, 1960

5) State Pharmacopoeia of U.S.S.R. IX 1961, engl. Ausgabe

6) Pharmacopoea Gallica, VII^e edition, 1949

7) J.P. La Rocca — J. Am. pharm. Assoc. sci. Edit. 39, 521 (1950)

8) S. Dzottsoti — Azerbaidzhan, khim. Zhur. No. 3, 137, ref. Chem. Abstr. 56, 8843 (1962)

9) G. Dusinsky — Pharmazie 12, 309 (1957)

10) F. Buben — Ceskoslov. farm. 2, 295-9 (1953)

11) Kommentar z. Pharmacopoea Helvetica Suppl. I u. II, 226 Selbstverlag d. Schweiz, Zürich 1956

12) E. Szabolos — Acta Pharm. Hung. 25, 17-20 (1955)

13) Y.A. Perelman u. V.I. Kozlowa — Pharmazie (russ) 10, 22 (1947) ref. Chem. Abstr. 41, 7666 (1947)

14) Pharmacopoea Helvetica, Edit. quinta, Suppl. sekund. u. tert. 1955 u. 1958

15) C. Macarovici u. A. Dorutin — Studia Univ. Babes-Bolyai, Ser. 1, No 2, 115-25 (1959)

16) H. Stolte — Pharm. Ztg. 105, 780 (1960)

17) F. Vieböck — Scientia Pharm. 21, 312-18 (1953)

18) Nederlandse Pharmacopee Zesde Uitgave 1958

19) C.G. van Arkel u. A. Wuite — Pharmac. Weekbl. 86, 426 (1951)

20) Pharmacopoea Danica, Editio IX (1948)

21) I.S. Fritz u. R.T. Keen — Analytic. Chem. 24, 308,(1952)

22) I.S. Faber — J. Pharm. and Pharmacolog. 6, 187 (1954)

23) W. Keller u. F. Weiss — Pharmazie 12, 462 (1957)
24) DAB 6. Ausgabe, Nachtrag 1954 der DDR, Akademie-Verlag Berlin
25) M. Rink u.a. — Dtsch. Apotheker-Ztg. 103, 719 (1963)
26) H.W. Conroy — J. Assoc. offic. Agr. Chemists 37, 697 (1954)
27) E. Schulek u. Boldizar — Z. Analyt. Chem. 108, 396 (1937)
28) J. Nielsen u. C. Wolffbrandt — Dansk Tidsskr. Farmaci 14, 113 (1940)
29) H. Wojahn — Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. 281, 124 (1943)
30) H. Wojahn — Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. 281, 193 (1943)
31) H. Wojahn — Pharm. Zentralhalle 86, 262 (1947)
32) K. R. Srinivasan — Analyst 75, 76 (1950)
33) K. Winterfeld u. K. Bodendorf u.P. Loth — Pharm. Ztg. 100, 124 (1955)
34) H. Wojahn — Arch. Pharm. Ber. dtsch. pharm. Ges. 288, 321 (1955)
35) Z.I. Schach — Farm. Jurn. (Kiew) Nr. 4, 28-31 (1959)
36) Y. Garreau — Bull. soc. chim. France 1048 (1954)
37) F. Feigl, Tüpfelanalyse Bd. II, 333, 343, 344 - Akadem. Verlagsgesellsch. Frankfurt/M. (1960)
38) A. Beythien, Laboratoriumsbuch für den Lebensmittelchemiker, 184 - Steinkopff-Verlag, Dresden 1951
39) K.A. Jensen u. J. Thorsteinsson — Dansk Tids. Farm. 15 (1941)
40) V. Traumann — Liebigs Ann. 249, 37 (1888)
41) R. P. Kurkjy u. E. Brown — J. Am. Chem. Soc. 74, 5778 (1952)
42) S. Gabriel u. A. Sonn — Ber. dtsch. chem. Ges. 40, 4852 (1907)

43) H. Limpricht u. H. Schwanert — Liebigs Ann. 155, 68 (1870)
44) K. Hubacher — Liebigs Ann. 259, 243 (1890)
45) H. Limpricht u. H. Schwanert — Liebigs Ann. 145, 338 (1866)
46) O. Hinsberg u. F. König — Ber. dtsch. chem. Ges. 27, 2181 (1894)
47) R.L. Datta u. J.C. Bhoumik — J.Am. Chem. Soc. 43, 310 (1921)
48) Van Peski — Recueil d. Travaux d. Pays Bas 40, 116
49) R. v. Rothenburg — J. f. prakt. Chemie 52, 40 (1895)
50) C. A. Rojahn — Ber. dtsch. chem. Ges. 55, 2967 (1922)
51) R. Uhlenhuth — Liebigs Ann. 296, 56 (1897)

Lebenslauf

Am 28. März 1938 wurde ich, Ernst Koch, als Sohn des Apothekers Dr. Werner Koch und seiner Ehefrau Hildegard, geb. Lindner, in Berlin geboren.
Im Anschluß an die Volksschule besuchte ich ab 1947 das Berlinische Gymnasium zum Grauen Kloster, wo ich 1955 das Abitur bestand. Im Herbst 1956 erhielt ich die Anerkennung der in Berlin (Ost) abgelegten Reifeprüfung durch den Senator für Volksbildung in West-Berlin.
Am 1.10.1956 begann ich meine Praktikantenzeit in der Witzleben-Apotheke in Berlin-Charlottenburg. Im Herbst 1958 bestand ich in Berlin das Vorexamen. Anschließend absolvierte ich an der Freien Universität Berlin ein sechssemestriges Pharmaziestudium, das ich im November 1961 mit bestandenem Staatsexamen abschloß. Als Kandidat der Pharmazie war ich ebenfalls in der Witzleben-Apotheke tätig und erhielt im November 1962 meine Bestallung als Apotheker.
Im November 1961 begann ich unter Anleitung von Herrn Professor Dr. H. Wojahn mit der Anfertigung vorliegender Arbeit im Laboratorium für Pharmazie des Max von Pettenkofer-Instituts.

Meine akademischen Lehrer waren die Herren Professoren Drawert, Eckardt, Hänsel, Jahr, Lassen, Lautsch, Reinert, Rommeney, Schenck, Schmidt, Schulze, Schütte, Vidic und Wojahn, die Herren Dozenten Clemens, Frömming, Koransky und Küster sowie die Herren Dr. Parthey und Dr. Seelert.